E.N.D.

Ano 1945

Tomo 42

Fascículo 2

IMP. INST. ENT.
— LIBRARY
28 JUL 1947
C.S.A.7
SEPARATA

MEMÓRIAS
DO
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Rio de Janeiro - Brasil

1945
IMPRENSA NACIONAL
RIO DE JANEIRO — BRASIL

ÍNDICE

Tomo 42 — Abril, 1945 — Fascículo 2

Páginas

ARAGÃO, HENRIQUE — Necrológio do Dr. Astrogildo Machado ..... I-IV

OLIVEIRA CASTRO, G. M. DE — Notas sôbre Tabânidas brasileiros I. *Fidena longipalpis* Enderlein, 1925 281-286

COSTA LIMA, A. e CAMPOS SEABRA, C. A. — Stenopodinae da coleção do Instituto Oswaldo Cruz (*Hemiptera: Reduvioidea: Reduviidae*) ... 287-292

OLIVEIRA CASTRO, G. M. DE — Notas sôbre Tabânidas brasileiros II. *Fidena callipyga* n. sp. 293-295

CRUZ, W. O., SILVA, E. M. DA e PIMENTA DE MELLO, R. — Semelhança entre os mecanismos de formação da anemia por anti-plaqueta e por benzoato de estradiol 297-313

SILVA, ERNANI MARTINS DA — Estudos sôbre índice de siclemia 315-340

MARIANO, JOSÉ — Contribuição para o tratamento da lepra. Ensaios terapêuticos com as "Leprolinas Souza-Araujo" numeros 1 e 5, pelas vias intravenosa e intradermica 341-364

MOUSSATCHÉ, H. — Estudos sôbre a excitação química da córtex cerebral (Ação da aceticolina) 365-400

CRUZ, W. O. e PIMENTA DE MELLO, R. — Profilaxia da anemia ancilostomótica — Sindrome de carencia 401-448

OLIVEIRA, LEJEUNE P. H. DE — Contribuição ao conhecimento dos Crustaceos do Rio de Janeiro: Ordem *Eucopepoda* 449-472

GUIMARÃES, F. NERY — Ensaios terapêuticos com penicilina. IV — Bouba (Framboesia, pian, yaws). Tratamento das ulcerações gomosas, periostites, osteites áreas de rarefação óssea e gangoza (*Rhinopharyngitis mutilans*) 473-478

As **MEMÓRIAS,** órgão oficial do Instituto Oswaldo Cruz, editadas sob a direção do Dr. H. C. de Souza-Araujo, são reservadas, exclusivamente, à publicação de trabalhos nêle realizados, e aparecerão em fascículos bimensais ou trimensais.

Tôda a correspondência deverá ser dirigida à:

REDAÇÃO DAS MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ
CAIXA POSTAL 925 — ENDERÊÇO TELEGRÁFICO: "MANGUINHOS", RIO
RIO DE JANEIRO — BRASIL

DR. ASTROGILDO MACHADO

NECROLÓGIO
do
Dr. Astrogildo Machado

Um destino cruel para com o Instituto Oswaldo Cruz, vem nos arrebatando impiedosa e seguidamente, de alguns anos para cá, as figuras mais destacadas e representativas da nossa instituição.

Com a morte de Astrogildo Machado, agora ocorrida, desaparece do ambiente de Manguinhos um dos seus elementos de maior valor moral e intelectual e um companheiro muito merecidamente querido de todos. Não foi dos primeiros a formar em tôrno de Oswaldo Cruz, mas estava conosco há mais de 35 anos, tendo ingressado no Instituto quando êste, vencida a primeira etapa, tomava o rumo definitivo para tornar-se a grande escola de medicina experimental de hoje, e o mestre via, enfim, realizado o ideal que fôra todo o sonho e a ambição da sua magnífica existência, infelizmente tão curta.

Chegado nessa boa hora, quando Manguinhos começava a precisar de mais gente para seguir seus altos destinos, Astrogildo Machado, desde logo integrou-se completamente na nossa família e só mesmo a morte faria com que se separasse dela.

A diretriz da vida do companheiro e amigo admirável que acompanhamos por tantos anos, foi sempre um modelar exemplo de retidão e de equilíbrio de atitudes, realçadas por lúcida inteligência, sólida cultura, esmerada educação e um coração em que só se abrigavam sentimentos puros e elevados.

Possuia, como poucos, vasto e constantemente acrescido saber do qual nunca fazia alarde, mas ninguém recorria a Astrogildo Machado que não recebesse dele, seguros e precisos, os dados de que necessitava ou o auxílio técnico o mais dedicado e conveniente para o sucesso do seu trabalho.

Quando auxiliava a um colega, Astrogildo Machado punha sempre uma delicadeza e um cuidado especiais em não deixar transparecer que o perturbava ou lhe custava qualquer esfôrço adicional, à ajuda sempre tão útil e valiosa que estava prestando.

II

Bem cedo, reconheceu Carlos Chagas as excelentes e excepcionais qualidades que possuia o nosso tão querido companheiro e o levou, ainda estudante, para Lassance, como seu auxiliar e dêsse convívio nas árduas labutas de ambos no sertão mineiro, resultou a amizade afetuosa e a sincera admiração mútua que, desde então, sempre mantiveram e que dia a dia mais se estreitou.

Com a morte de Machado, desaparece quem melhor do que ninguém, poderia relatar tudo o que se refere a descoberta da tripanosomiasis americana, pois que acompanhou constantemente, anos seguidos, todos os trâmites da gloriosa jornada de Chagas em Lassance. Influenciado pelo exemplo do seu mestre, Machado dedicou-se, no comêço da sua carreira científica, a trabalhos sôbre a citologia e evolução dos protozoários, especialmente dos tripanosomas, cocídeos, piroplasmas, gregarinas e alguns outros assuntos correlatos, sempre com resultados muito interessantes e originais.

Seus verdadeiros pendores de investigador sagaz se voltaram, porém, bem cedo, para a imunologia e a química. Em época bastante remota êle já pressentia o grande entrelaçamento que viria a existir entre êsses setores das ciências biológicas, hoje cada vez mais ligadas um ao outro. Os seus estudos sôbre imunologia o conduziram, com Guerreiro, á descoberta da chamada reação Machado-Guerreiro para o diagnóstico da tripanosomiasis e a estabelecer originais aperfeiçoamentos na técnica do preparo dos soros, especialmente o anti-disentérico, a cuidar de bacteriófagos e, em colaboração com Godoy, ao preparo de vacinas contra o carbúnculo hemático e a pneumoenterite de eficiência comprovada na preservação de milhões de cabeças de gado dos rebanhos brasileiros e de outros paises sul-americanos. Fez ainda acurados estudos sôbre um novo sal orgânico arsenical para o tratamento das doenças por protozoários e cuidou da ação do hexametileno tetramina na difteria aviária e nos animais inoculados com Neo-salvarsan, deixando ainda inacabados numerosas pesquisas sôbre diversos compostos químicos orgânicos.

Machado foi sempre um excelente professor do Curso de Manguinhos, mas o que êle sobretudo apreciava era o ensino tão útil e eficiente que ministrava no seu laboratório, sem dar aulas, mas ensinando muito, aos que a êle tão freqüentemente recorriam, certos de que teriam suas dificuldades resolvidas e de que não bateriam em vão à porta daquêle laboratório em que existia alguém que estava sempre estudando e trabalhando, não só para regalo intelectual próprio, mas, sobretudo, para ser útil aos demais, na elevada e altruística compreensão dos seus deveres humanos e obediente aos ditames generosos de um coração excepcionalmente bem formado.

Muito grande é a falta que nos vai causar a perda do excelente e exemplar companheiro, tão querido e admirado por nós todos de Manguinhos que aquí vimos lhe trazer, neste último e tão sentido adeus, o testemunho de todo o nosso profundo apreço e da imorredoura recordação que dele sempre conservaremos.

Rio,20-1-45.

HENRIQUE ARAGÃO.

TRABALHOS DO DR. ASTROGILDO MACHADO

1. *Pesquisas citológicas sôbre o Trypanosoma rotatorium Gruby*. "Mem. Inst. Oswaldo Cruz", 1911, T. 3, N.º 1, pg. 108.
2. *Sôbre um novo cocídio do intestino de um hemiptero*. (Nota prévia). "Brasil-Médico", 1911, Ano 25, N.º 39, pg. 389.
3. *Estudos citológicos sôbre o "Trypanosoma Chagasi"*, nova espécie, encontrada em peixes do gênero *"Plecostomus"*. (com Horta, Parreiras). "Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1911, T. 3, N.º 2, pg. 336.
4. *Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico*. (com Guerreiro, C.) — "Brasil-Médico", 1913, Ano 27, N.º 23, pg. 225.
5. Sôbre o ciclo evolutivo de Schizocystis spinigeri n. sp. Gregarina do intestino de uma espécie de Spiniger. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1913, T. 5, N.º 1, pg. 5.
6. Citologia e ciclo evolutivo da Chagasella Alydi. Novo cocídio-parasito dum hemiptero do genero *"Alydus"*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1913, T. 5, N.º 1, pg. 32.
7. Viagem pelo rio S. Francisco e por alguns dos seus afluentes entre Pirapora e Joazeiro. (estudos feitos à requisição da Inspetoria das Obras contra as Sêcas. Direção do Dr. Arrojado Lisbôa). Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1915, T. 7, N.º 1, pg. 5.
8. Sôbre a autolyse microbiana transmissivel — Bacteriófago de d'Hérelle. (com Cruz, J. da Costa) — "Brasil-Médico" 1921, Ano 35, N.º 2, pg. 347.
9. Pesquisas sôbre a ação do sulfureto de bismuto coloidal. Nota prévia. (com Leão, A. E. Arêa de) — "Brasil-Médico", 1922, Ano 36, N.º 16, pg. 195.

10. Diphtérie aviaire et hexaméthylènétrétamine. C.R. Soc. Biol. 1926, T. 95, N.º 37, pg. 1495.
11. La piroplasmose cannine et son traitement. C. R. Soc. Biol. 1927, T. 96, N.º 7, pg. 477.
12. Nouveau procédé pour priver le bacille de Koch de son acido-résistance. C. R. Soc. Biol., 1927, T. 96, N.º 7, 484.
13. Action de l'hexaméthylène tétramine sur les animaux inoculés avec le néo-salvarsan. C. R. Soc. Biol., 1927, T. 97, N.º 36, pg. 1775.
14. Processo de preparação e emprêgo de uma nova vacina contra o carbúnculo bacteriano. Memorial descritivo, para obtenção da Patente N.º 9.981. (com Godoy, Alcides) "Diário Oficial" Rio, 1918, 2 de julho de 1918, pg. 8720.
15. Estudo bacteriológico sôbre a diarréia ou pneumoenterite dos bezerros, publicado no Memorial descritivo para Obtenção da Patente Número 9.564. (com Godoy, Alcides) — "Diário Oficial", Rio, 1917, 31 de março, pg. 3418.
16. Novo ácido orgânico e seus sais para emprêgo nas moléstias parasitárias. No Memorial Descritivo para Obtenção da Patente N.º 8.424. "Diário Oficial", Rio, 1914, 23 de setembro, pg. 10.361.

MEMÓRIAS
DO
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Tomo 42 Abril, 1945 Fascículo 2

Notas sôbre Tabânidas brasileiros

I. Fidena longipalpis Enderlein, 1925

por

G. M. de Oliveira Castro

A. Lutz em 1909 estudou uma espécie de mutuca proveniente de Pôrto Alegre, que incluiu no gênero *Erephopsis*, e identificou à *Pangonia incisuralis* Macq., 1847, com as seguintes considerações:

> "A figura representa uma espécie proveniente de Pôrto Alegre (Rio Grande do Sul), de que possuo muitas fêmeas, muito raspadas. E' um tanto variável, posto que predomina ora um tom mais avermelhado ora um mais pardacento, e muitas vezes as nervuras transversais são orladas de escuro. Fica mais próxima de *E. marginalis* WIED. Concorda bastante bem com a descrição de MACQUART, é, porém, notàvelmente maior.
>
> Época de vôo: provàvelmente dezembro ou janeiro.
> Tamanho em torno de 15 mm." (*)

Em 1925 G. Enderlein tratou dessa espécie em dois trechos, um em seguida à descrição de *Fidena albibarba* :

> "O exemplar de *F. incisuralis* figurado por Lutz 1909 na est. 2, fig. 19, pode ser um exemplar escuro de *F. albibarba*." (*)

(*) Tradução.

* Recebido para publicação a 20 de fevereiro de 1945.

outro depois de descrever *Fidena longipalpis* :

> "De *F. incisuralis* (Macq. 1847) especifica Macquart que os olhos são nus: quando Lutz assinalou com êsse nome uma espécie de olhos pilosos, concordei com êle porque Macquart indica a tromba com 2/5 do comprimento do corpo, tamanho que, segundo minha experiência, não ocorre em *Esenbeckia*." (*)

Finalmente, O. KRÖBER depois de examinar os tipos de *F. albibarba* End., 1925, *F. longipalpis* End., 1925 e *Pangonia incisuralis* Macq., 1847, em 1933 incluiu a primeira na sinonímia de *F. leucopogon* (Wied.), 1828, e redescreveu as outras. Classificou a espécie de MACQUART no gênero *Fidena* Walk., 1850, e declarou :

> "O que Dr. Lutz entende por *incisuralis* é seguramente uma outra espécie." (*)

Ora, encontrei na coleção organizada e classificada por LUTZ, que se conserva no Instituto Oswaldo Cruz, cinco exemplares de uma espécie de *Fidena*, sob a denominação "*Erephopsis incisuralis* Macq."; dos quais três correspondem à série estudada em 1909. Acham-se com a maior parte do revestimento de pêlos da parte dorsal do tórax e abdome raspada, e trazem o rótulo :

Pôrto Alegre

Recebido I 1905

(Note-se que a data é do recebimento e não da captura, motivo por que LUTZ deu a época de vôo como provável.)

Os dois outros, um ♂ capturado a 29-IV-1917 e uma ♀ sem indicação de data de captura, são provenientes de uma região onde confinam os ESTADOS DE SANTA CATARINA E RIO GRANDE DO SUL.

Estudando êsses exemplares verifiquei serem da espécie *Fidena longipalpis* End., 1925, o que pretendo demonstrar em seguida assim como descrever o ♂, até agora desconhecido.

Achei ainda, numa gaveta de duplicatas seis ♀ ♀ dessa espécie, sem nenhum rótulo, e mais uma rotulada: Campos Novos, Santa Catarina, Dr. BLEYER.

(*) Tradução.

♀ ♀. — Correspondem perfeitamente à descrição feita por KRÖBER, a qual é bastante completa para permitir limitar-me às seguintes notas :

Há exemplares de dimensões reduzidas :

Comprimento do corpo : 12.5 mm.; das antenas : ? (faltam); das asas : 11.9 mm., largura das asas : 3.7 mm.; comprimento dos palpos : 0.8 mm.; distância vértico-clipeal : 3.2 mm.

Nos exemplares bem conservados a côr do tegumento do mesonoto e da post-fronte é castanha, a do calo antenal e frontoclípeo é pardo-ferrugínea clara, mais pálida no frontoclípeo. Torna-se mais escura e avermelhada à medida que o tegumento vai se impregnando de gordura, neste caso o pólen fica invisível. O pólen é ocráceo-ferrugíneo, com brilho amarelo ou cinzento conforme a incidência de luz.

A pubescência dos olhos é amarelo-palha claro. Os pêlos da post-fronte são castanhos, e esta, que é 1.9 ± 0.2 vezes mais alta que larga em baixo, pode apresentar os lados paralelos ou ligeiramente convergentes para cima. O calo ocelar é escuro. O flagelo, alaranjado, apresenta o último anel com ápice enfuscado ou não, e as pseudo-articulações côr avermelhada mais escura. Os palpos são muito variáveis, seu comprimento oscila entre 0,8mm. e 1.5 mm.; podem ter a ponta aguda ou mais ou menos truncada obliquamente, como se vê na fig. 18 que acompanha a descrição de KRÖBER. Além de pêlos longos semelhantes aos da barba, a estipe tem na parte dorsal alguns curtos e negros.

Quando bem conservado, o mesonoto, visto de cima, apresenta três faixas longitudinais: uma escura, estreita, na linha mediana, e duas um pouco mais largas, sub-laterais, claras, com brilho amarelo ferrugíneo acinzentado que emitem um ramo lateral seguindo a sutura do escudo. Os lados do mesonoto, assim como o escutelo, mostram brilho cinzento.

Em algumas ♀ ♀ vê-se apenas a marcação do meio da asa (vide descrição da asa do ♂), noutra mesmo essa mal se percebe. O obscurecimento das nervuras nem sempre corresponde a partes em que a membrana se apresenta enfuscada.

Os fêmures são revestidos de pêlos mais longos que os do resto das pernas; o tegumento da face anterior é mais escuro que o da posterior. Os fêmures do 1.° par têm na face anterior pêlos castanho escuros, e na posterior castanho-escuros de mistura com amarelos; os do 2.° e 3.° pares trazem na face anterior pêlos castanho escuros e amarelos misturados, e na posterior apenas os amarelos. As tíbias e tarsos têm na face dorsal pêlos castanhos, e na ventral ruivos. O tegumento do dorso dos tarsos obscurece-se tanto mais quanto mais próximo da extremidade das patas.

O abdome tem o tegumento amarelo; nos tergitos há uns traços castanhos, de aspecto e disposição perfeitamente semelhantes aos que existem no ♂ (vide descrição dêste). Excepto o exemplar de SANTA CATARINA, acham-se todos sem a maior parte dos pêlos da parte dorsal, e mesmo êsse não está perfeito. Valendo-me da circunstância de que nem todos se encontram sem pêlos nos mesmos pontos pude reconstituir o aspecto geral do revestimento. O 1.° tergito pode ser completamente revestido de pêlos amarelo dourados; ou apresenta um grupo de pêlos pretos que se estendem mais ou menos em tôrno do escutelo; há restos de pêlos pretos na parte mediana do 2.°; os demais são amarelo dourados; no 3.° e 4.° os pêlos pretos

ocupam uma figura trapezoidal (talvez triangular, no 3.°,) de base maior voltada para o ápice do abdome, deixando de cada lado triângulos basais revestidos de pêlos amarelo ruivos; O 5.° e 6.° são revestidos de pêlos pretos exceto nos ângulos látero-posteriores onde há brancos, mais longos e arrepiados. O 7.° só tem pêlos pretos. Pode haver pêlos amarelos isolados, dispostos ao longo da borda livre do 3.° e 5.° tergitos. O ventre é revestido de pêlos branco-amarelados, exceto no 6.°, onde são pretos, e nos 4.°, 5.° e 6.°, onde eventualmente há pretos de mistura com os brancos.

♂. — Comprimento do corpo: 14.5 mm.; das antenas: 1.5 mm.; da tromba: o lábio acha-se incompleto, os estiletes bucais medem 5.5 mm.; das asas: 14.5 mm.; largura das asas: 4.5 mm.; distância vértico-clipeal: 3.8 mm.

Cabeça. — Olhos contíguos; com duas regiões, uma interna, triangular, de lados e vértices arredondados, de facetas grandes, outra, externa, de facetas pequenas, abrangendo os lados súpero-externo e ínfero-externo da primeira; a linha de separação começa pouco abaixo do ângulo infero-interno dos olhos, dirige-se para o ângulo súpero-externo, do qual se aproxima inflectindo-se para a borda superior dos olhos; a pubescência dos olhos é densa, amarelo-pálida. Placa ocelar muito saliente, ferrúgínea, com os três ocelos bem desenvolvidos, e com alguns pêlos amarelo-rúivos, proclinados. Frontoclípeo de forma de um quarto de esfera, com tegumento amarelo-âmbar, com pólen amarelado, e, nos lados, com pêlos negros, alongados. Calo antenal pouco saliente, ferrugíneo, com pólen também ferrugíneo. Antenas com o 1.° e 2.° segmentos muito curtos, o 1.° quase ciaforme e o 2.° quase globuliforme, ferrugíneos e com pêlos negros, alguns dos quais mais longos e crespos; com flagelo de côr amarelo-alaranjada. Prosbócida castanho-negra, brilhante (falta a parte apical). Palpos amarelo-âmbar; estipe com pêlos longos, amarelo-claros; segmento terminal muito curto, lanceolado, na base com pêlos longos, amarelo-claros, na metade apical das bordas superior e inferior, com pêlos curtos e negros. Genas e post-genas com tegumento côr de ambar, com pólen amarelado; barba de pelos longos, amarelo-claros; borda ocular com pêlos ruivos, curtos.

Tórax. — A côr do tegumento e do pólen do mesonoto não pode ser apreciada com perfeição por se encontrarem ambos engordurados; o tegumento apresenta-se ferrugíneo-carregado, e o pólen ferrugíneo mais claro e com brilho. Os pêlos do mesonoto são amarelo-arruivados; nos calos post-alares são mais longos e claros, e adiante da inserção das asas há um pequeno tufo de pêlos castanhos, alguns dos quais já no comêço do calo pré-alar. Pleuras com o tegumento côr de âmbar, com pêlos amarelos, semelhantes aos da barba, mais desenvolvidos na propleura, parte superior e posterior da mesopleura, na pteropleura, esquamopleura e no ângulo súpero-posterior da esternopleura: hipopleura e metapleura pràticamente desnudadas.

Asas. — As nervuras que limitam os ápices das células discal e basais, assim como a extrema base de r_4 e a apendicular, têm a membrana em tôrno obscurecida, formando como que um debrum donde resultam uma linha quebrada, quase no meio da asa, em forma de um 3 ou um E manuscrito, conforme a asa seja a direita ou a esquerda, e duas manchinhas; essa marcação é muito característica e aprecia-se melhor a ôlho nu. Fora dêsses pontos a membrana é hialina; a coloração geral sépia diluída da asa deve-se às microtríquias; a célula C, o estigma e a extrema base da asa são mais coradas, e amarelas.

Pernas. — Com o tegumento de côr âmbar. Os fêmures têm os pêlos mais longos que os do resto das pernas; os do 1.º par têm na face anterior pêlos castanho-escuros, e na posterior castanho-escuros de mistura com amarelos; os 2.º e 3.º pares trazem na face anterior pêlos castanho-escuros misturados com amarelos, e na posterior só têm amarelos. As tíbias e tarsos (faltam no par posterior) têm na face dorsal pêlos negros, e na ventral ruivo-claros.

Abdome. — Com o tegumento de côr amarelo-âmbar; nos tergitos há uns traços castanhos, irregulares, raros nos dois primeiros segmentos, onde ficam nos lados, mas no 2.º formam na linha mediana um V de abertura voltada para a ponta do abdome, são numerosos nos demais tornando-lhes a coloração geral mais escura; não aparecem na borda livre dos segmentos. 2.º, 3.º e 6.º tergitos sem a maior parte dos pêlos da parte mediana; 1.º com pêlos amarelo-arruivados, mais escuros atrás do escutelo; há restos de pêlos amarelo-arruivados nos lados do 2.º e de ruivos nos do 3.º e 4.º; 5.º com restos de pêlos pretos dispersos por quase todo o tergito, nos ângulos látero-basais há pelos ruivos sugerindo aspeto semelhante ao descrito para a ♀; 6.º quase todo depilado; parte dorsal da terminália com pêlos mais longos, amarelo-arruivados; há restos de um tufo lateral de pêlos brancos, longos e arrepiados, nos lados dos 4.º, 5.º e 6.º tergitos. Ventre com pêlos de côr amarelo-palha, muito claros, que, exceptuando-se o 7.º esternito revestido de pêlos negros, cobrem-no todo.

Alótipo. — Rotulado: *São Joaquim Santa Catarina* e da *Vacaria Rio G. do Sul.* a 1750 de A. 29-IV-917. Determinado pelo Dr. A. Lutz como *"E. incisuralis* Macq.". Pertence às coleções do *Instituto Oswaldo Cruz.*

Discussão taxonômica. — Poderá ser feita com os próprios têrmos de Lutz: "fica mais próxima de *E. marginalis"*, da qual se distingue porque "muitas vêzes as nervuras transversais são orladas de escuro". De fato, assemelha-se à *Fidena marginalis* (Wied.), 1830, não só pela ornamentação constituída dos pêlos do corpo, como pelo desenho peculiar do tegumento dos tergitos, fórma e variabilidade dos palpos.

Agradecimento. — Agradeço à Dra. B. Lutz a oportunidade de examinar o original da figura que A. Lutz publicou em 1909; as côres são bem mais claras que na reprodução, vêem-se reforçadas as nervuras que limitam o ápice da célula discal, e a extrema base de r_4; não estão representados os pêlos do abdome.

SUMMARY

The ♂ of *Fidena longipalpis* End., 1925 is described, and ♀ ♀ that were referred to *Pangonia incisuralis* Macq., 1847 by Lutz in 1909 are now identified as belonging to Enderlein's species.

It is emphasised that in his addenda to Macquart's description Lutz gave a characterization which though short is diagnostic for *F. longipalpis.*

BIBLIOGRAFIA

MACQUART, J.

1847. Diptères exotiques nouveaux ou peu connus. 2.° Supl., pp. 28.

LUTZ, A.

1909. Tabaniden Brasiliens und einiger Nachbarstaaten. Zool. Jahrb. Suppl. 10 (4) : 643. Est. 2, fig. 19.

LUTZ, A., SOUZA ARAUJO, H. C. de, FONSECA FILHO, O. da

1918. Viagem científica no Rio Paraná e a Assunción com volta por Buenos Aires, Montevidéu e Rio Grande. Mem. Inst. Osw. Cruz. 10 (2) : 168.

ENDERLEIN, G.

1925. Studien an blutsaugenden Insekten 1. Glundlagen eines neuen Systems der Tabaniden. Mitt. Zool. Mus. Berl., 11 (2) : 293 e 294.

KRÖBER, O.

1925. Die neotropischen Arten der Tabanidengattung Fidena Walk. Arch. Naturg. Abt. B, Neue Folge. 4 (2) : 270 e 272-273.

Stenopodinae da coleção do Instituto Oswaldo Cruz

(Hemiptera: Reduvioidea: Reduviidæ)

(2.ª nota)

por

A. da Costa Lima e C. A. Campos Seabra

Gênero **Pnirontis** Stal, 1859 (1)

Das 23 espécies (2) incluídas por BARBER neste gênero, há, na coleção do Instituto, apenas as seguintes :

Pnirontis acuminata Barber, 1930 — 1 ♀ de Angra dos Reis (Estado do Rio), 1-1931, L. Travassos col., n.º 4.035.

Pnirontis elongata Barber, 1930 — 1 ♂ de Maracaju (Estado de Mato Grosso), 3-1937, Shannon & Lane col., n.º 4.564.

Consideramos êste exemplar como pertencente à espécie, não obstante apresentar os caracteres que passamos a referir e que, até certo ponto, diferem dos indicados na descrição original.

Comprimento: 16 mm. (18,5 mm., até o ápice dos processos antenais).

Tubérculos anteníferos mais longos que a metade do comprimento do ôlho, sem espinho preapical externo. Segmento basal da antena com cêrca de 15 espinhos setígeros, enfileirados na margem inferior; processo apical dêsse segmento agudo e quase tão longo quanto o tubérculo antenífero; 2.º segmento atingindo a margem anterior do ôlho. Genae pouco excedendo a articulação da antena com o tubérculo antenífero.

Tíbias anteriores com 4 espinhos setígeros, eqüidistantes, voltados para dentro, o distal um pouco mais curto que os outros, os quais são um pouco mais curtos que o diâmetro da tíbia. Distância dos espinhos extremos às res-

---

(1) Na chave de Stenopodinae, publicada no fascículo 3.º do tomo 41 de 1944, onde estiver *Pnohirmus* leia-se *Pnirontis* e vice-versa.

(2) Além dessas espécies, há a considerar *Pnirontis demerarae* Haviland, 1931, da Guiana Inglêsa.

* Recebido para publicação a 27 de fevereiro 1945.

pectivas extremidades da tíbia: cêrca de duas vêzes o espaço entre dois espinhos.

Pnirontis infirma Stal, 1859 — 1 ♂ e 1 ♀ de Angra dos Reis, 11-1928, L. Travassos col., n.º 4.563.

Pnirontis tabida Stal, 1859 — 1 ♀ de Angra dos Reis, 5-1928, L. Travassos col., n.º 4.034.

Gênero **Rutuba** Torre-Bueno, 1914

O gênero era baseado em *Rutuba perpugnax* Bueno, 1914, da Guiana Inglêsa. Na coleção do Instituto há 4 exemplares de uma espécie de *Rutuba*, cujos caracteres são quase os mesmos que se lêem na descrição de *perpugrax* feita por BARBER.

Não podemos, todavia, considerá-los como pertencentes a essa espécie, porque a relação entre a cabeça e o pronotum difere consideràvelmente nas duas espécies.

Além dessa espécie, há outra, seguramente diferente, que será também descrita linhas adiante.

Rutuba Buenoi n. sp.

Macho — Comprimento do tylus até o ápice dos dentes ou processos do 6.º urômero: 21,25 mm. Côr geral castanha, exceto nas seguintes partes, que são enfuscadas ou de côr parda escura: duas linhas pouco distintas, paralelas, nas partes laterais da cabeça, adiante e atrás dos olhos, a inferior pouco acima da margem ínfero-lateral, a mediana, ocupando o sulco mediano interocular, na parte da cabeça anterior ao sulco transverso interocular, a superior prolongando-se até o ápice das genae; uma faixa longitudinal e mediana, ao longo do sulco central do pronotum, prolongando-se até o ápice do scutellum e aí, como no lobo posterior do pronotum, com as margens de côr creme; no lobo anterior mais estreita, não marginada de claro e não atingindo a borda anterior do pronotum; uma faixa em diagonal sôbre o clavus, estreitando-se para trás, como um prolongamento de outra pronotal, menos distinta, situada entre a pronotal mediana e outra mais longa, porém quase tão estreita quanto ela e mais ou menos paralela a margem lateral do pronotum; uma pequena mácula subcircular na parte póstero-interna da celula discal; duas faixas esternais, longitudinais, pouco distintas, dos quadris anteriores aos médios e 3 pleurais, paralelas aquelas e alargando-se para trás, do metepimeron até perto da borda anterior do mesepisternum. Os fêmures anteriores e médios, a metade distal e uma mácula das tíbias médias, são também um tanto enfuscados.

Cabeça, na linha mediana, até o apice do tylus — 3mm, mais curta que o pronotum (3,5mm.). Tubérculos anteníferos curtos e providos de um espinho dorsal, preapical, agudo e semi-ereto. Distância entre os limites externo e interno de cada ôlho (vista a cabeça de cima) pouco maior que a metade do espaço entre os olhos. Ocelos pouco salientes, bem

mais perto da margem ocular que da linha média. Tylus curto, triangular pouco maior que o espinho do tubérculo antenífero. Segmento basal da antena (2,25mm.), inclusive o processo ou espinho apical (c.0,75mm.), aproximadamente do comprimento da cabeça até o ápice do tylus, revestido internamente de pilosidade densa e alongada, inerme em baixo. Genae longas, agudas, atingindo o ponto de união do têrço proximal com os dois terços distais do segmento basal da antena e apresentando em baixo, na metade basal, 6 a 7 espinhos setígeros. Segmento basal do rostrum longo, quase atingindo o meio da distância da margem ocular posterior à borda posterior da cabeça. Margem cefálica ínfero-lateral e post-ocular armada de 5 a 6 espinhos, em alguns exemplares reunidos em espinho bífido.

Pronotum com 3,5 mm. de comprimento por 3 mm. de largura na base. Ângulos anteriores prolongados em espinho agudo, porém menos saliente que o implantado de cada lado do prosternum (êste, um pouco mais longo que a metade do diâmetro do olho). Entre ambos, na borda lateral do pronotum, vê-se, principalmente na fêmea, um ou mais espinhos, menores ainda que os dos ângulos anteriores.

Na parte dorsal do pronotum, um pouco atrás da margem anterior, há dois pequenos tubérculos, quase invisíveis ao binocular. Ao longo das bordas laterais do lobo posterior há alguns tubérculos setígeros, irregularmente dispostos, mais alongados na crista que se eleva sôbre os ângulos posteriores do pronotum.

Fêmures anteriores apresentando 6 a 7 dentes setígeros na margem inferior, 3 ou 4 maiores e os restantes menores, todos porém mais curtos que o diâmetro da tíbia; entre êles, muitos tubérculos setígeros, muito pequenos. Tíbias anteriores apresentando, também na margem inferior, 3 espinhos eqüidistantes e um dente triangular preapical e, na face interna, 2 espinhos perto do meio e a iguais distâncias das respectivas extremidades da tíbia, o proximal um pouco maior que o distal, ambos, porém, mais curtos que o diâmetro da tíbia.

Os ângulos laterais do connexivum, nos urômeros 1, 2, 3, 4, com pequeno dente rombo; o dente do 5.º consideràvelmente maior, tem o ápice arredondado e voltado para trás; os dentes do 6.º urômero, pouco maiores que os precedentes, são agudos e com ápice excedendo o segmento genital numa extensão aproximadamente igual à largura de cada dente na base (na fêmea o ápice dêsses dentes não excede a linha transversa tangenciando a parte apical da genitália).

Holótipo — 1 ♂ de Jussaral (Angra dos Reis), 2-1936, L. Travassos e Oiticica col., n.º 4.565.

Alótipo — 1 ♀ de Angra dos Reis, 4-1931, L. Travassos col., n.º 4.039.

Parátipos — 1 ♂ da procedência acima mencionada, n.º 4.039 e 1 ♂ de Pinheiros (S. Paulo), 9-1927, J. Aquino col., n.º 4.566.

Rutuba Zikani n. sp.

Macho — Comprimento do tylus até o ápice dos dentes ou processos do 6.º urômero: 24,5 mm.

Côr geral castanha, clara, sem marcas escuras bem delineadas, exceto a faixa em diagonal do clavus, a mácula na parte distal e interna da célula pentagonal e algumas estrias mal delineadas, quase negras, nas células da membrana.

Espécie um tanto maior que a precedente e com as saliências e espinhos mais evidentes.

Cabeça pouco mais curta que o pronotum (com quase 3,5 mm. até a ponta do tylus). Tubérculos anteníferos curtos e providos de um espinho dorsal, preapical, agudo e semi-ereto. Distância entre o limite externo e interno de cada ôlho (vista a cabeça de cima) pouco maior que o espaço entre os olhos. Ocelos pouco salientes, bem mais perto da margem ocular que da linha média. Tylus curto, triangular, pouco mais desenvolvido que o espinho dos tubérculos anteníferos. Segmento basal da antena, incluindo o processo ou espinho apical, com 3,5 mm., pouco mais longo que a cabeça até o ápice do tylus, internamente revestido de pilosidade alongada, talvez menos densa que em *Buenoi* (o estado da conservação do exemplar não permite uma verificação perfeita), inerme em baixo. Genae, como em *Buenoi*, longas, agudas, atingindo o ponto de união do têrço proximal com os dois terços distais do segmento basal da antena, armadas, na metade basal, de 6 a 7 espinhos setígeros, indistintamente denteadas na apical. Processo apical do segmento basal da antena com cêrca do triplo da espessura dêsse segmento. Segmento basal do rostrum longo, quase ou mesmo atingindo o meio da distância entre a margem ocular posterior e a borda posterior da cabeça. Margem cefálica ínfero-lateral armada de 5 a 6 espinhos, alguns reunidos em espinho bífido.

Pronotum com cêrca de 4 mm. de comprimento por 3,5 mm. de largura na base. Ângulos anteriores prolongados em espinho agudo, menos saliente que o implantado de cada lado do prosternum, êste pouco mais curto que o diâmetro do ôlho.

De cada lado do pronotum, entre o espinho prosternal e o do ângulo anterior, há, no meio da borda ântero-lateral, um pequeno espinho, mais curto que o dos angulos anteriores, porém quase idêntico aos dois outros pequenos espinhos implantados um pouco para trás da margem ântero-superior do pronotum, entre os espinhos dos ângulos anteriores.

O lobo posterior do pronotum difere notàvelmente da espécie anterior quanto à forma da crista que se eleva sôbre os ângulos posteriores, que é notàvelmente mais saliente, em aba reflexa, armada na borda de 2 ou 3 processos digitiformes, voltados para diante, de tamanho desigual, sendo o intermediário, mais longo, quase tão comprido quanto um espinho prosternal.

Sulco longitudinal do lobo posterior do pronotum mais profundo que na espécie precedente, porque as linhas, que o limitam, são elevadas em cristas pouco salientes, porém distintas, providas de alguns tubérculos satígeros. Para fora dessas cristas, há, ainda no lobo posterior, outra linha saliente paralela àquela e armada também na metade posterior de alguns tubérculos. Scutellum apresentando no meio um sulco raso em continuação ao sulco longitudinal mediano do pronotum.

Fêmures anteriores com 4 dentes setígeros, com cêrca de metade do diâmetro da tíbia e, entre êles, numerosos tubérculos setígeros muito pequenos.

Tíbias anteriores providas, também, na borda inferior, de 3 dentes eqüidistantes, agudos e um esporão triangular preapical e, na face interna, de outros 4 espinhos setígeros eqüidistantes, os dois proximais grandes e os dois distais curtos. Aquêles um pouco mais longos que o diâmetro da tíbia.

Os dentes do connexivum, dos urômeros 1-3, são pequenos e rombos, o do 4.° um pouco maior, o do 5.° bem maior, com cêrca de 3 vêzes o tamanho do 4.° e, como na espécie precedente, de ápice arredondado e voltado para trás; os dentes do 6.° urômero apresentam-se

também como em *Buenoi*, grandes, agudos e excedendo consideràvelmente o segmento genital, todavia apresentam as margens laterais externas quase retas (em *Buenoi* são distintamente convexas).

Holótipo — 1 ♂ de Itatiaia, 700 m. (Estado do Rio), 6-X-1926, J. F. Zikàn col., devolvido a ZIKÀN.

Gênero **Pygolampis** Germar, 1824

Pygolampis spurca Stal, 1859 — 1 ♀ de Angra dos Reis, 3-1926, L. Travassos col., n.º 4.569; 1 ♂ de São Bernardo (S. Paulo), 3-1927, J. Pasch col., n.º 4.568; 1 ♂ de Itatiaia, 22-X-1930, J. F. Zilàn col., devolvido a ZIKÀN; 1 ♂ de Angra dos Reis, 4-1931, L. Travassos col., n.º 4.567; 1 ♂ de Viçosa (Minas Gerais), 11-1938, B. T. Snipes col., n.º 4.032.

Há na coleção um exemplar de Santarém (Baixo Amazonas), apanhado em fevereiro de 1914, um tanto diferente da fêmea de *P. spurca* de Angra dos Reis.

E' possível que se trate de um exemplar um pouco mais longo dessa espécie, pois tem 17,5 mm. de comprimento e *spurca* 16 mm., porém é mais esguio, mais escuro e o processo apical do segmento genital (vista de cima), se bem que aproximadamente tão comprido quanto em *spurca*, um pouco diferente. Todavia o estado de conservação do exemplar não permite que se possa dizer, com segurança, se se trata realmente dessa ou de outra espécie.

Pylogampis Duckei n. sp.

Macho — Comprimento 15 mm., portanto um pouco maior que *spurca*, cujos machos, a julgar pelos exemplares acima referidos, apresentam de 12,5 a 14 mm. de comprimento.

Espécie extremamente próxima de *spurca* e de *atrolineata*.

De *spurca* se distingue pelos seguintes caracteres: fêmures anteriores e médios marcados de 4 a 5 anéis escuros obliquamente dispostos; comprimento da cabeça (2,40 mm.), em relação ao pronotum (2,75 mm.), maior que o observado em *spurca* (cabeça — 1,75 : 2,25 mm.); também diferente nas duas espécies a relação entre o comprimento do pronotum e a largura na base (2,75 mm. comprimento — 2,20 mm. largura; em *spurca*: 2,25 mm e 1,10 mm.); lóbulos do 6.º segmento do connexivum divergentes com a margem lateral externa de cada lobo distintamente reintrante e formando, com o resto da borda dêsse segmento, um ângulo obtuso e não reto, ou quase reto, como em *spurca*.

Distingue-se de *atrolineata* por apresentar a cabeça uniformemente escura, exceto ao longo da margem ínfero-lateral e espinhos que nela se acham implantados, que são de côr creme; desta mesma côr são os quadris e trocanteres anteriores; a face ventral do abdome apresenta algumas linhas longitudinais e máculas mal delineadas, porém não se veem as largas faixas escuras, de cada lado do sulco longitudinal mediano, presentes em *atrolineata*; a distância

entre os ocelos é cêrca do dôbro da de um ocelo à margem ocular; segundo segmento antenal, ¼ mais longo que o segmento basal, densamente revestido de pilosidade, quase tão longa e abundante como em *spurca;* espinhos prosternais relativamente curtos, como em *spurca,* porém cônicos e obliquamente dirigidos para baixo; membrana com pequena area clara pouco antes do meio da célula discal externa, porém sem mácula negra no ângulo apical externo; ângulo lateral do 5.º segmento do connexivum tão saliente quanto o do 4.º (em *atrolineata,* no mesmo sexo, é um tanto proeminente).

E' possível que se trate de um exemplar pequeno de *atrolineata* (que tem 18 mm. de comprimento), porém as diferenças indicadas, examinando-se o inseto em face da descrição de BARBER, fazem-nos crer que se trate de espécie diferente; lóbulos do 6.º segmento do connexivum como acima descrevemos e não com as margens laterais ligeiramente convergindo posteriormente.

Holótipo — 1 ♂ de Manaus, 1936, A. Ducke col., n.º 4.570.

Pygolampis matogrossensis n. sp.

Macho — Comprimento 11,5 mm. Côr geral parda uniforme; como em *spurca* e em *duckei* vê-se também, se bem que menos distintamente, a faixa toráxica lateral de côr creme acima da área nua, negra, situada entre os equadris anterior e médio; o último urotergito é enegrecido em quase tôda a extensão, como o segmento pronotal.

A espécie distingue-se fàcilmente das demais descritas, não sòmente pelo tamanho, como pelos seguintes caracteres; cabeça (1,7 mm), pouco mais curta que o pronotum na linha média (1,9 mm.); 2.º segmento da antena (3,4 mm.), distintamente mais longo que o segmento basal (2,6 mm.) e com pilosidade densa e bem mais longa que a espessura do segmento; região ocelar mais elevada que nas outras espécies, ocelos relativamente maiores e espaço entre êles aproximadamente tão longo quanto a distância da margem ocular a um ocelo; margem cefálica lateral com espinhos setígeros adiante e atrás do ôlho; os da parte retro-ocular (cêrca de 6) isolados e os extremos aproximados na base; 2.º e 3.º segmentos do rostrum, reunidos, um pouco mais longos que a metade do segmento basal; os espinhos prosternais, atingindo a perpendicular baixada do meio da parte retro-ocular, são agudos, cerdosos e um tanto divergentes; ângulos posteriores do pronotum apresentando espinho triangular (nas demais espécies, apenas uma saliência romba dorsal); face ventral do abdome abaulada e não longitudinalmente sulcada; ângulos laterais dos segmentos 4 e 5 do connexivum não denteados; os do 6.º apresentam dente curto, triangular, de ápice agudo e pouco excedendo o segmento genital.

Holótipo — 1 ♂ de Maracaju (Mato Grosso), 3-1937, colhido por SHANNON e LANE, n.º 4.571.

Notas sôbre Tabânidas brasileiros

II. Fidena callipyga n. sp.

por

G. M. de Oliveira Castro

Constitui objeto desta publicação descrever uma espécie nova de mutuca, do gênero *Fidena*. Dela possuo três exemplares, procedentes de SALOBRA, no ESTADO DO MATO GROSSO, os quais recebi da Comissão que lá estêve no fim do verão de 1940, sob os auspícios do INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Sobressai dentre tôdas as Fidenas que conheço, pela sua ornamentação, e constitui com *Fidena ornata* Krober, 1931, e *Fidena aureopygia* Krober, 1911, um subgrupo natural.

Fidena callipyga n. sp.

♀. — Comprimento do corpo: 17 mm.; das antenas: 2.0 mm.; das asas: 16 a 17 mm.; largura das asas: 5.6 a 5.8 mm,; distância vérticoclipeal: 5.0 a 5.1 mm.

Cabeça. — Olhos com pubescência castanho-clara. Post-fronte 2.0 a 2.2 vêzes mais longa que larga em baixo; com os lados convergindo ligeiramente para cima; escura, com polem pardo-canela escuro, e com pêlos negros. Placas ocelar saliente, negra, com polem brilhante, e com três ocelos conspícuos, amarelo-ambar-alaranjados, sôbre fundo castanho; apresenta alguns pêlos negros. Craniália negra, com polem cinzento e pêlos longos, proclinados, negros. Calo antenal, assim como os dois primeiros segmentos das antenas, castanhos com o polem igual ao da post-fronte; 1.° segmento antenal curto, com pêlos negros, curtos, exceto os apicilares súpero-externos, que são longos; 2.° segmento ciatiforme, com pêlos negros e curtos; flagelos alaranjados, com a metade basilar do 1.° anel e com as pseudo-articulações castanho-ferrugíneas. Frontoclípeo castanho, com polem semelhante ao da post-fronte mas com brilho acinzentado; traz nos lados alguns pêlos negros. Tromba longa e fina, castanho-escura, brilhante. Palpos castanhos; estipe castanho-brilhante, na parte dorsal com cerdas curtas e negras, na ventral com amarelas, semelhantes às da barba; segmento terminal alongado em lâmina de faca, com a face externa mate e nua, ao longo das bordas com cerdas muito curtas e negras. Genas castanhas, com polem pardo-canela e alguns pêlos negros. Barbas amarelo-dourado-claras, em vivo contraste com os pêlos das propleuras e coxas anteriores, castanho arruivados; os pêlos da parte superior da borda ocular são curtos e ruivos.

Tórax. — Mesonoto castanho, com polem castanho-ferruginoso, o qual apresenta brilho mais claro, acinzentado, ao longo de duas linhas longitudinais submedianas com ramo ao longo da sutura; nos calos postalares e no escutelo o tegumento é mais claro, brilhante e

avermelhado. O disco tem pêlos curtos, castanho-arruivados e recumbentes, um tanto mais longos diante do escutelo, sôbre a inserção das asas e muito mais longos nos calos postalares; são erectos nos prealares, e amarelos como os da barba, nos humerais e vizinhanças. Pleuras escuras, com polem e pêlos da mesma côr que os do mesonoto; êstes são mais desenvolvidos na propleura, partes superior e posterior da mesopleura, na pteropleura, esquamopleura e no ângulo súpero-posterior da esternopleura; hipopleura com um pequeno grupo de pêlos esparsos, no meio da borda posterior, e metapleura com pêlos um pouco mais longos, esparsos, na sua metade superior.

Asas. — Com a membrana enfuscada, um tanto amarela nos 2/3 basilares da parte anterior; com a extrema base fortemente obscurecida. Pêlos da tégula, esquama, esquâmula e respectiva franja, assim como os balancins, castanhos.

Pernas. — Coxas com tegumento e polem semelhantes aos das pleuras; as anteriores são revestidas de pêlos como os pleurais, as médias e posteriores têm-nos mais curtos e negros. Fêmures anteriores e médios castanhos, com leve tom alaranjado; os posteriores são castanho-escuros. Tíbias anteriores e médias, e todos os tarsos, amarelo-pardacentos; tíbias posteriores, castanho-escuras como os respectivos fêmures. Na face inferior das tíbias anteriores e de todos os tarsos, e formando uma pequena marca na face posterior, do ápice das tíbias do último par, os pêlos são ruivos, com brilho dourado; no resto as patas apresentam pêlos negros. As tíbias posteriores são ciliadas.

Abdome. — Castanho, com polem pardo-canela. 1.° tergito revestido de pêlos negros; 2.° nos ângulos látero-anteriores com pêlos negros, mas a parte restante, assim como os demais tergitos, são revestidos de pêlos amarelo-dourados ou, como num dos exemplares, amarelo-alaranjados com brilho de cobre; nos lados e ângulos posteriores do 5.° e do 6.° tergitos os pêlos são mais longos, mais claros e arrepiados. O ventre é quase tôdo revestido de pêlos negros; nos ângulos posteriores dos 3.°, 4.°, 5.° e 6.° esternitos os pêlos são amarelo-dourados, nos do 2.° são brancos com brilho de sêda, nos 2/3 externos da area que é coberta na parte restante com amarelo-dourados, no meio da borda posterior dêste esternito há pêlos amarelo-dourados que compõem um triângula baixo, cuja base se alarga tendendo a formar uma franja; nos 3.° e 4.°, ao longo da borda posterior, acham-se esparsos os pêlos amarelo-dourados, que nos 5.° e 6.° formam franja.

DISCUSSÃO TAXONÔMICA. — Relaciona-se com *Fidena ornata* Kröb., 1931, e *Fidena aureopygia* Kröb., 1931. Distingue-se de ambas por ter a postfronte comparativamente bem mais larga em relação à altura, pela côr amarelo-dourado-clara das barbas em vivo contraste com os pêlos das propleuras e coxas anteriores, e pela extensão do revestimento de pêlos amarelo-dourados, no abdome. O tamanho, a ornamentação e, sobretudo, a forma dos palpos, apróximam-na mais de *aureopygia*. Constitui com *Melpia miniatistola* (End.), 1925 um par de formas convergentes; difere desta, no entanto, não só pela pilosidade e conformação do abdome, como pela côr da barba.

TIPOS. — Rotulados: Com. Inst. O. Cruz, Salobra Brasil, Mato Grosso 3/940. A descrição basea-se nos três exemplares, que pertencem às coleções do *Instituto Oswaldo Cruz*.

SUMMARY

Fidena callipyga n. sp. is described from three specimens, in the collections of the Instituto Oswaldo Cruz. It is related to *Fidena ornata* Kröb., 1931 and *Fidena aureopygia* Kröb., 1931. It can be distinguished from both by the postfrons which is comparatively broader in relation to the high, by the light golden-yellow color of the beard, in striking contrast to the hairs on the propleurae and anterior coxae, and by the extent of the golden-yellow on the abdomen. In size, ornamentation and principally in the form of the palpi it is nearer to *aureopygia*. *Fidena callipyga* n. sp. and *Melpia miniatistola* (End.), 1925 constitute a pair of convergent forms, they differ however not only as to hairs on the mesonotum, femora and hind tibiae and form of the abdomen, but also as to the color of the beard.

BIBLIOGRAFIA

Enderlein, G.

1925. Studien an blutsaugenden Insekten. 1. Grundlagen eines neuen Systems der Tabaniden. Mitt. Zool. Mus. Berl., 11 (2) : 295.

Kroeber, O.

1930. Die Tribus Pangoniini der neotropischen egion. Zool. Anz., 89 (7/10): 227-228, figs. 9-10.

1931. Neue Arten der Gattung Fidena Walk. Zool. Anz. 95 (1/2): 22-23 e 24-25, figs. 6-7 e 9.

1933. Die neotropischen Arten der Tabanidengattung Fidena Walk. Arch. Naturg. Abt. B. Neue Folge. 2 (2) : 231-184.

1934. Catálogo dos Tabanidae da América do Sul e Central, invluindo o México e a Antilhas. Rev. Ent. 4 (2) : 245-251.

Lutz, A. & de Oliveira Castro, G. M.

1936. Considerações sôbre espécies a fins do gênero Malpia Walker (1850) e descrição de um gênero novo e duas espécies novas. Mem. Inst. Osw. Cruz, 31 (1) : 169-177. Sôbre duas espécies novas do gênero Fidena Waljer. Mem. Inst. Osw. Cruz, 31 (1) : 179-183.

Fairchild, G. B.

1941. Notes on Tabanidae (Dipt.) from Panama. VI. The genus Fidena Walker. Ann. Ent. Soc. Am. 34 (3) : 638-646, 6 figs.

Semelhança entre os mecanismos de formação da anemia por soro anti-plaqueta e por benzoato de estradiol (*)

por

W. O Cruz, E. M. da Silva e R. Pimenta de Mello

(Com 6 figuras no texto)

E' conhecido que quando se administra a cães fortes doses de benzoato de estradiol dissolvido em óleos vegetais ou implantado no peritôneo, músculo ou tecido sub-cutâneo, sobrevem, após um período de latência, trombocitopenia, anemia rápidamente mortal de mecânismo ainda não suficientemente esclarecido, sabendo-se com segurança que na formação do quadro anêmico são de importância o extravasamento considerável de sangue pelo tractus intestinal e ação impediente dos processos regenerativos hemáticos exercida pela referida substância (1, 2 e 3). Na autópsia observam-se, especialmente, hemorragias intestinais e, de incidência inconstante, lesões purpúricas na pele, pulmão, epicárdio, endocárdio (músculos papilares) e outros órgãos e medula óssea pióide (2 e 3).

Também é sabido que quando se aplica sôro anti-plaqueta a cães, observa-se um quadro patológico em linhas gerais semelhante ao constatado na anemia por benzoato de estradiol: trombocitopenia, anemia, hemorragias no tractus intestinal e lesões purpúricas na pele, pulmões, epicárdio e endocárdio e outros órgãos (4).

Seria, por conseqüência, interessante verificar a relação existente entre trombocitopenia e os dois outros fatos predominantemente característicos de ambos os processos patológicos: anemia e lesões hemorrágicas intestinais.

No presente trabalho são descritas as verificações feitas em pesquisas visando especialmente o comportamento das plaquetas e sua possivel relação

---

(*) Trabalho da Seção de Hematologia auxiliada por benemerência do Dr. Guilherme Guinle.

com o mecanismo de formação das anemias por benzoato de estradiol e por sôro anti-plaqueta.

Métodos: Os métodos hematológicos empregados foram os de rotina na Seção (5). A dosagem de sangue nas fézes foi praticada pela técnica de Wu (6) baseada na ação peroxidásica da hemoglobina em presença de água oxigenada e benzidina. A taxa de hemoglobina era dosada diáriamente ou com intervalo máximo de 48 horas. Nos cães submetidos a benzoato de estradiol utilizou-se nos primeiros dias de prova sangue obtido por corte na orelha; depois de 5 dias de experiência passou-se a determiná-la com material colhido por punção da jugular, em vista de, em geral, já nessa época se verificar considerável aumento de tempo de sangramento. Nos animais submetidos a sôro anti-plaqueta todas as determinações foram feitas com sangue colhido da jugular. Nos animais aos quais se aplicou benzoato de estradiol, o volume de plaquetas foi determinado com intervalo máximo de 48 horas no período de latência e espaçada sua verificação uma vez atingia o nível 0, práticamente nulo ou se verificava manutenção da taxa de hemoglobina do dia anterior. Assim procedia-se para evitar repetidas sangrias que, embora pequenas, poderiam interferir na fisiologia hemática. Nos cães, aos quais se administrou sôro anti-plaqueta, as determinações foram feitas diàriamente sendo que em dois dêsses animais foram repetidas com intervalo de algumas horas no período de latência. Todos os animais foram mantidos em dieta pobre em carne dêsde alguns dias antes do início das experiências e, à maioria dêles foi administrado, 10 dias antes do início da prova, vermífugo mixto de quenopódio e tetracloreto de carbono.

Nestas experiências foram empregados dois lotes de 10 cães cada um.

Ao primeiro lote foram aplicadas injeções sub-cutâneas de benzoato de estradiol na dóse diária de 0,1 mg (1000 U.B.I.) por quilo de corpo usando-se como veículo óleo de patauá. As injeções eram continuadas até que o nível de hemoglobina atingia entre 4 e 5,5 g por 100 cm3 de sangue quando os animais se apresentavam clínicamente doentes e eram sacrificados, sendo antes feita uma hematologia completa. Dois dos animais dêste lote (ns. 251 e 252) no 24.º dia de experiência ainda apresentavam taxa de hemoglobina alta, passando, então, a receberem dóse dupla de estrogeno.

Êstes animais foram sacrificados no 29.º dia de prova com as taxas de hemoglobina, respectivamente, de 8,35 e 6 g apresentando tendência à regeneração hemática.

Ao outro lote de 10 animais foi injetado sôro anti-plaqueta em doses que variaram entre 0,1 a 1 cm3 por quilo de corpo. O sôro empregado foi preparado no laboratório segundo técnica de Tocantins (7) e tinha o título purpurigênico determinado em cães de 1:32, ainda segundo técnica dêste mesmo autor (7).

RESULTADOS:

a) *Experiências empregando benzoato de estradiol*:

Na tabela 1 estão reunidos os dados obtidos nos cães aos quais se aplicou benzoato de estradiol. Estão assinalados alí o comportamento das plaquetas e da hemoglobina, informações sôbre a época de estabelecimento das enterorragias e a intensidade das lesões hemorrágicas verificadas na autópsia.

No gráfico 1 estão assinaladas as curvas de plaquetas e hemoglobina características dêste processo patológico e daquele produzido por sôro anti-plaqueta.

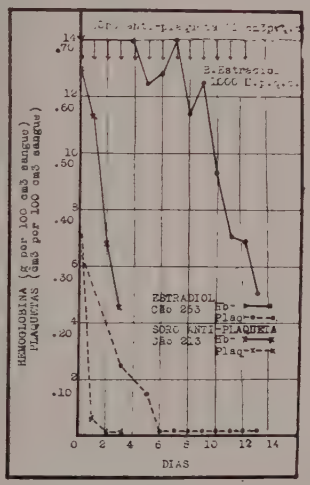


Grafico 1 — Curvas de Plaquetas e Hemoglobina características da evolução dos processos patológicos produzidos por benzoato de estradiol e soro anti-plaqueta. Observa-se a trombopenia precedendo à queda de hemoglobina.

Curves of platelets and hemoglobin of dogs rendered anemic by action of estradiol benzoate and anti-platelet serum. The anemia is installed only after the thrombocytopenia.

Foi verificado que entre o 4.º e 6.º dias de experiência instala-se em todos os animais uma queda progressiva de número de plaquetas que desaparecem completamente da circulação ou chegam a nível extremamente baixo (1/3 a 1/10 de volume inicial) entre o 6.º e 12.º dias de prova. Êste fato mostra a predominância e antecedência constantes da trombocitopenia sôbre a anemia e caracteriza o término do período de latência em relação ao estabelecimento da anemia. E', com efeito, nesta fase do processo patológico que se instalam abundantes enterorragias as quais coincidem com a quéda de número de hemátias. Nos animais em que no fim do período de latência o nível de plaquetas na circulação não atingira 0, verifica-se que êsses elementos continuam a decrescer, e, passados mais 3 a 5 dias desaparecem completamente. Observou-se, por conseqüência, uma estreita relação entre o número de plaquetas circulantes e a instalação do quadro anêmico. Êste fato ficou ainda mais claramente evidenciado nos cães 251 e 252 (gráfico 2).

TABELA 1

CÃO	VOLUME DE PLAQUETAS (cm³/100 cm³)			HEMOGLOBINA (g 100 cm³)			PRESENÇA SANGUE FEZES (dia exp.)	DURAÇÃO LATENCIA (dias)	DESAPARECIMENTO DE PLAQUETAS (dia exp.)	DURAÇÃO EXPER. (dias)	LESÕES HEMORRAGICAS DO INTESTINO	LESÕES PURPURICAS EM OUTROS ÓRGÃOS
	Início exp.	Fim periodo latência	Fim exper.	Início exper.	Fim periodo latência	Fim exper.						
251	0.37	0	0.01	13.25	13.00	8.35	13º	10	10º	29	+	—
252	0.35	0.15	0.02	10.25	11.80	6.00	8º	6	28º	29	+	—
253	0.32	0	0	14.00	14.00	5.00	7º	7	7º	13	+++	+
254	0.35	0.05	0	13.00	11.50	5.00	5º	10	15º	5	+++	+
256	0.25	0.07	0	11.80	12.10	4.65	10º	7	12º	15	++++	++
257	0.60	0	0	12.25	10.60	5.00	8º	10	12º	15	+++	++
258	0.45	0.03	0	12.75	12.10	4.25	13º	11	13º	15	+++	—
259	0.20	0.07	0	11.50	10.60	4.25	10º	7	12º	15	+++	++
260	0.57	0	0	11.80	10.60	4.00	15º	13	12º	20	+++	++
262	0.20	0.03	0	12.10	12.10	5.35	6º	6	±9º	11	++++	++

Com efeito, no cão 251, por um fenômeno, talvez atribuível a maior resistência individual, após uma quéda brusca da quantidade de plaquetas circulantes, observou-se uma manutenção dêsses elementos em nível baixo acompanhada de estabilização da taxa de hemoglobina; com aumento da dose de estrógeno as plaquetas desapareceram da circulação, o que foi imediatamente seguido por uma queda da taxa de hemoglobina. No cão 252 fatos semelhantes foram constatados: as plaquetas demoraram consideràvelmente a desaparecer da circulação e a taxa de hemoglobina decresceu sem quedas bruscas e ao reaparecimento das plaquetas seguiu-se uma nítida tendência de aumento da taxa de hemoglobina.

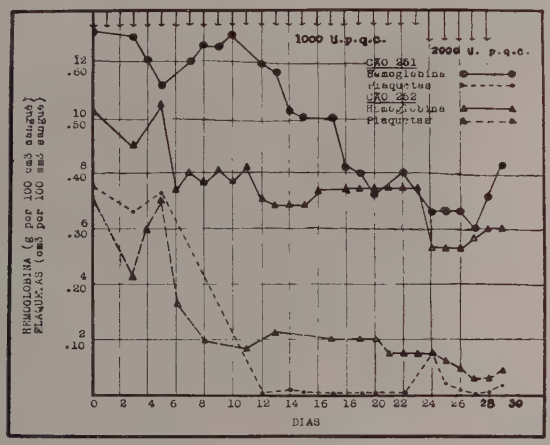


Grafico 2 — Modificações do número de plaquetas e taxa de hemoglobina em cães submetidos a benzoato de estradiol. Observa-se uma estreita relação entre o volume de plaquetas e a taxa de hemoglobina, comprovando a importância da trombopenia na evolução do quadro anêmico.

Hemoglobin determinations and amount of platelets in the peripheral blood. It is observed a striking relationship between the volume of platelets and hemoglobin values in the evolution of the anemic picture.

O aparecimento de sangue nas fezes coincidiu, na maioria dos casos, com o fim do período de latência. Em publicação anterior (2) foi assinalado que em 9 dêstes animais foram recuperados nas fezes de 30 a 70% de hematina proveniente da hemoglobina circulante perdida durante o processo anemiante.

As lesões verificadas no intestino consistem em pontos hemorrágicos bem circunscritos e de diâmetro extremamente variável. Não é raro se observar sufusões sanguíneas possivelmente resultantes da união de vários pontos he-

morrágicos. Essas lesões incidem predominantemente no jejuno; também são encontradas no estômago, duodeno e grosso intestino, porém, essas localizações são de incidência inconstantes. Na estampa 1 encontram-se fotografias de 2 intestinos com tais lesões. A figura 1 é de intestino moderadamente lesado. A figura 2 é de intestino extremamente lesado. Êste foi um caso no qual se fizeram várias transfusões de sangue no sentido de obter uma eventual modificação do quadro patológico.

b) *Experiências empregando sôro anti-plaqueta.*

Na tabela 2 estão reunidos os dados relativos aos cães submetidos a sôro anti-plaqueta. Alí estão assinalados, também, o comportamento das plaquetas e da hemoglobina. Deixou de ser assinalada a época de aparecimento das enterorragias porque em vista da rapidez de evolução do processo em todos os animais decorridas 24 e no máximo 48 horas do início da prova, já era considerável a quantidade de sangue nas fezes.

Também, pelo mesmo motivo, as observações foram assinaladas em número de horas. Em dois dêsses cães cujos protocolos são transcritos foi determinado o volume de plaquetas e a taxa de hemoglobina com intervalo de duas horas.

Nestas experiências ficou evidenciado que a queda da taxa de hemoglobina é sempre precedida de uma queda considerável da quantidade de plaquetas circulantes. Nos cães 210 e 214 cujos protocolos foram transcritos acima, êste fato ficou claramente demonstrado. Com efeito, nestes cães aos quais se aplicou 0,5 cm3 de sôro por quilo de corpo decorridas 2 horas já apresentavam seu volume de plaquetas extremamente reduzido. Esta diminuição foi se agravando enquanto que a taxa de hemoglobina com 11 horas de experiência apresentava uma significativa queda. Nas outras doses e vias empregadas, e período de latência foi aproximadamente de 12 horas. No gráfico 1 está assinalada a curva de hemoglobina e de plaquetas quando se aplicou sôro anti-plaqueta ao lado das curvas obtidas quando se empregou benzoato de estradiol. Em ambos os casos observa-se precedência da trombopenia sôbre a anemia. Pode-se afirmar que, nos dois processos, existe uma dependência estreita entre a quantidade de plaquetas e o número de hemátias circulantes. Com efeito, a anemia só se instala ùnicamente depois das plaquetas haverem desaparecido ou atingido um nível muito baixo.

Em quatro dêsses cães foi dosada a quantidade de hemoglobina circulante perdida durante o processo anemiante. Verificou-se uma percenta-

TABELA 2

CÃO	DOSE cm³ por quilo corpo	VIA ADMINISTRADA	VOLUME DE PLAQUETASS (cm³/100cm³)			HEMOGLOBINA (g/100 cm³)			DURAÇÃO LATENCIA (horas)	DASAPARECIMENTO DE PLAQUETAS (horas)	DURAÇÃO EXPER. (horas)	LESÕES HEMORRÁGICAS DO INTESTINO	LESÕES HEMORRAGICAS DE OUTROS ORGÃOS
			Início exper.	Fim latência	Fim exper.	Início exper.	Fim latência	Fim exper.					
245	0.1	Peritoneal	0.37	0 02	(*) 0.12	11.00	10.00	6.50	24	72º	120	———	———
246	0.1	Peritoneal	0.40	0.10	0	11.75	11.00	6.25	24	48º	96	+++	++
247	0.1	Peritoneal	0.38	0.15	0.05	12.00	8.00	8.00	24	72º	120	+++	++
211	0.1	Peritoneal	0.25	0.05	0	8.50	4.00	3.75	24	48º	48	+++	+++
261	0.1	Sub-cutanea	0.42	—	0	9.50	—	4.25	± 24	48º	72	++	++
217	xx 0.15	Sub-cutanea	0.42	0.01	0.01	13.50	13.25	8.50	72	72º	96	———	———
250	xxx 0.5	Sub-cutanea	0.40	0	0	12.50	12.00	7.35	48	48º	120	———	———
210	0.5	Sub-cutanea	0.35	0.03	0	15.00	11.75	11.00	11	13º	72	+++	+++
214	0.5	Sub-cutanea	0.37	0.01	0	13.25	12.00	11.50	11	13º	24	+++	+++
213	1.0	Sub-cutanea	0.36	0.07	0.01	13.00	10.75	4.50	24	72º	72	+++	+++

x Depois de atingir 0 de plaquetas com 72 horas de experiência, verificou-se regeneração voltando as cifras ao normal no 6º dia (144 horas de experiencia.)

xx Em 3 injeções diárias de 0.05 cm³ p. q. c. Observou-se regeneração hemática e sobrevida.

xxx Em 3 injeções de 0.1, 0.2 e 0.2 p. q. c. Houve regeneração e sobrevida.

CÃO 210 ♂

HORAS EXPER	VOLUME PLAQUETAS $m^3/100cm^3$	HEMOGLOBINA g/100 cm^3	HEMÁTIAS $10^6/mm3$	HEMATOCRITO %	INDICE VOLUME u3	INDICE HEMOGL yy	INDICE SATUR. %	RETICULOCITOS %	OBSERVAÇÕES
0	0.35	15.00	6.5	48	74	23	31	0.1	Injeção sub-cutânea de 0.5cm3 de sôro anti-plaqueta titulo 1:32 por quilo corpo.
2	0.12	—	—	—	—	—	—	—	
4	0.05(?)	—	—	—	—	—	—	—	
6	0.12	14.50	6.4	48	75	23	30	0.2	
8	0.05	—	—	—	—	—	—	—	
10	0.03	—	—	—	—	—	—	—	
11	0.02	11.75	5.7	41	72	21	29	0.2	Rarissimas petéquias na pele. Local injetado muito edemaciado.
13	0.02	12.00	5.4	40	74	22	30	0.2	
24	0.01	12.00	5.6	40	71	21	30	0.1	Aumento considerável número pétequias Extensa placa hemorrágica local injeção.
34	—	11.50	5.6	41	73	20	28	—	
48	0	11.00	5.0	38	76	22	29	0.5	Encontrado morto.
72	—	—	—	—	—	—	—	—	

Autópsia:

Pele numerosas petéquias. Coração — petéquias no pericárdio e músculos papilares. Baço e figado — aparentemente normais. Pulmões — intensamente congestionados. Estomago e intestinos — intensamente lesados (pontos hemorrágicos e sufusões sanguineas) na seguinte ordem quanto á intensidade das lesões: jejuno, ileo, reto, duodeno e estomago. Testículos e epídidimo: hemorragia intesticial. Rins — nada.. Bexiga — numerosos pontos hemorrágicos. Cérebro — pontilhado hemorrágico. Cerebelo — nada.

CÃO 214 ♂

HORAS EXPER.	VOLUME PLAQUETAS ($cm^3/100cm^3$)	HEMOGLOBINA g/100 cm^3	HEMÁTIAS $10^6/mm3$	HEMATÓCRITO %	INDICE VOLUME u3	INDICE HEMOGL. yy	INDICE SATUR. %	RETICULOCITOS %	OBSERVAÇÕES
0	0.37	13.25	5.7	43	75	23	31	0.2	Injeção sub-cutânea de 0.5 cm3 por
2	0.15	—	—	—	—	—	—	—	quilo corpo de sôro anti-plaqueta
4	0.01	—	—	—	—	—	—	—	1:32.
6	0.01	13.00	5.5	43	78	23	30	0.1	
8	0.01	—	—	—	—	—	—	—	
11	0.01	12.00	5.0	37	74	24	32	0.2	Raras petéquias na pele.
13	0	11.50	5.1	37	73	22	30	0.2	Petéquias em maior número.
24	—	—	—	—	—	—	—	—	Encontrado morto.

Autópsia:

Pele — numerosas petéquias. Coração: numerosas petéquias no pericárdio, endocárdio e músculos papilares. Pulmões — algumas petéquias. Baço e fígado — apresentam zonas hipercrómicas (zonas hemorragicas?) Estomago: repleto de sangue com coagulos. Numerosos pontos hemorrágicos na mucosa. Intestinos: apresentam-se intensamente lesados (pontos hemorragicos e sufusões sanguineas) predominantemente no jejuno, íleo e reto. Abundante quantidade de sangue. Rins — raros pontos hemorrágicos. Suprarenal — hemorrágia na região cortical. Testículo e epididimo — hemorragia intersticial.

TABELA 3

CÃO	PESO (quilos)	DIAS EXPER.	DOSE (cm³ por quilo corpo)	VIA APLICAÇÃO	(x) HEMOGLOBINA CIRCULANTE (g)		PERDA DE HEMOGLOBINA CIRCULANTE (g)	HEMOGLOBINA RETIRADA POR SANGRIA (g)	PERDA DE HEMOGLOBINA NA ANEMIA (g)	HEMOGLOBINA RECUPERADA (g)	PERCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO
					Antes da prova	Depois da prova					
245	9.0	5	0.1	peritôneo	74	43	31	2	29	21	72
246	7.0	4	0.1	peritôneo	62	20	42	3	39	13	33
247	9.6	4	0.1	peritôneo	88	36	52	3	49	12	24
261	6.5	3	0.1	sub cut.	52	12	40	3	37	8	22

(x) Determinada pelo metodo vermelho vital com correção de menos 28% segundo 80% dos resultados apresentados em trabzalho de Smith, Arnold e Whipple. (Am. J. Phisiol., 56:336)

gem de recuperação que variou entre 22 e 72 % da hemoglobina perdida (tabela 3).

Macroscópicamente as lesões verificadas são extremamente semelhantes às observadas no processo decorrente da aplicação de benzoato de estradiol. Na estampa 1 é apresentada a fotografia de intestino bastante lesado ao lado da reprodução de caso apresentado por Tocantins. (fotos 3 e 4 da estampa 1).

Discussão:

Ficou demonstrado nessas experiências que o benzoato de estradiol possui uma ação essencialmente trombocitopênica e foram confirmadas verificações de outros autores sôbre efeitos semelhantes exercido pelo sôro anti-plaqueta. Com efeito, em todos os casos, quer de emprêgo do estrogeno, quer do uso do sôro, observou-se uma ação essencialmente sôbre as plaquetas; da trombocitopenia aguda resultou anemia para cujo mecanismo concorreu o extravasamento considerável de sangue pelo tratus intestinal. A verificação de que em ambos os processos patológicos a queda de hemoglobina se instala ùnicamente depois das plaquetas haverem desaparecido ou atingido um nível muito baixo, demonstra, ainda, uma dependência estreita entre a quantidade de plaquetas e o estabecimento das enterorragias. Também o fato observado em dois casos da manutenção da taxa de hemoblobina com a persistência de plaquetas na circulação (cães 251 e 252) confirma essa afirmativa.

Em ambos os processos há um período de latência; é muito mais curto quando se aplica sôro anti-plaqueta, fato que deve ser atribuido a rapidez de absorção do sôro, ao contrário do que se verifica com o estrogeno.

Do sôro anti-plaqueta é conhecida a propriedade de aglutinar e lisar êsses elementos hemáticos. Êsse fato é verificado "in vitro" juntando o sôro à emulsão de plaquetas e, "in vivo" colhendo amostras de sangue logo após a injeção do sôro específico na veia (8). Introduzido por outras vias é provável que se verifique semelhante mecanismo de destruição.

O benzoato de estradiol, como ficou claramente demonstrado, produz uma ação essencialmente trombocitopenica. As experiências descritas não permitem afirmar que o referido estrogeno destrua diretamente as plaquetas. Pode-se afirmar, porém, que nos cães clínicamente doentes não existem plaquetas na circulação, mesmo no sangue dos órgãos, em vista de não terem sido encontrados êsses elementos em líquido de perfusão total (método de Welcker)

praticada para estudos sôbre volume sanguíneo total. Também não havia plaquetas em grande volume de sangue (50 cm3) colhido em solução a 3% de citrato de sódio antes de sacrificar animais em que fôra produzida purpura pelo sôro específico.

Púrpura experimental foi estudada também em coelhos e cobaios pelo emprêgo dos respectivos sôros específicos (9, 10 e 11). Estudando os protocolos de experiências feitas em coelhos por Bedson (10) verifica-se também a antecedência da trombopenia sôbre a anemia.

Ao contrário, a ação anemiante do benzoato de estradiol é específica do cão, não tendo sido verificada em coelhos, ratos, cobaios, gatos (12) e macacos rhesus (13). Como hipótese de trabalho lembramos que a especificidade do cão na ação anemiante do estrogeno em estudo possa ter explicação na musculatura exageradamente dêsenvolvida das veias hepáticas dêstes animais (14) e a relação existente entre espasmos dêstes músculo no choque anafilático (15 e 16) e quadros patológicos também sempre acompanhados de trombocitopenia. Nestes animais mesmo uma ligeira contractura dêstes poderosos músculos poderia acarretar hipertensão na circulação porta com extravassamento de sangue nos capilares intestinais, situação esta agravada pela falta de plaquetas cuja função de obstruir pequenas ruturas da rede circulatórias não se fazendo sentir, ocasionária as graves enterorragias assinaladas.

As lesões intestinais e conseqüentes enterorragias são de importância no estabelecimento do quadro anêmico em ambos os processos patológicos. Efetivamente, em 9 cães com anemia por benzoato de estradiol foi recuperado de 30 a 70% de hemoglobina circulante perdida no processo anemiante (2). Em quatro cães submetidos a sôro anti-plaqueta a recuperação foi de 22 a 72%. Também a predominância e constância de lesões hemorrágicas no intestino foram assinaladas em cobaios (9), coelhos (10 e 11), e cães (4) submetidos a sôro anti-plaqueta. Êsses fatos sugerem que na purpura trombocitopênica (doença de Werlhof) deve ser pesquisada sempre a presença de sangue oculto nas fezes bem como a presença de lesões purpúricas no intestino. A quantidade e a persistência de sangue nas fezes seria indicação de real utilidade para prognóstico e evolução geral da doença. Na vasta literatura sôbre casos de púrpura no homem, são encontradas raras referências á presença de enterorragias e melena (17 a 22).

As verificações descritas mostram uma semelhança entre os quadros patológicos observados quando se aplicam grande doses de benzoato de estradiol ou se administra sôro anti-plaqueta. Uma diferença, porém, deve ser assina-

lada: o comportamento da medula óssea. Há sempre intensa regeneração no sentido da série vermelha na púrpura pelo sôro anti-plaqueta; ao contrário, é de tipo aplástico a anemia produzida por benzoato de estradiol.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Benzoato de estradiol aplicado em altas doses a cães tem uma ação essencialmente trombocitopênica e o mecanismo de formação da anemia que se estabelece é semelhante ao observado na anemia da purpura experimental pelo sôro anti-plaqueta. O quadro patológico é, em ambos os casos, resultante desta trombocitopenia aguda.

SUMMARY

The paper stresses the similarity between pathological changes produced in dogs by estradiol benzoate and anti-platelet serum.

Estradiol benzoate when administered in large doses (0.1 mg per kilo) produces primarily a thrombocytopenia after a short period (4 to 6 days). As a consequence of the lack of platelets in circulation (1/3 to 1/10 from the normal volume), a picture of purpura appears with predominance of intestinal hemorrhages followed by severe anemia (8 to 15 days).

When active anti-platelet serum is administered a thrombocytopenia is rapidly obtained (12 to 48 hours). Intestinal purpuric lesions are very conspicuous and hemorrhages with acute anemia are always present.

These results show the identity of the mechanism of anemia produced by estradiol benzoate and anti-platelet serum.

The pratical value of determinations of occult blood in feces of patients with thrombocytopenic purpura is emphasized, as an aid to diagnosis and observation of crises of the Werlhof's disease.

BIBLIOGRAFIA

1 — Arnold, O., Holz, F. & Marx, H.
1936. Naturwissenschaften, 24 : 314.

2 — Cruz, W. O., Pimenta de Mello, R. & da Silva, E. M.
1944. Memórias do I. Oswaldo Cruz, 41 : 167.

3 — Cruz, W. O., da Silva, E. M. & Pimenta de Mello, R.
1945. (em publicação).

4 — Tocantins, L. M. & Stewart, H. L.
1939. Am. J. Path., 15 : 1.

5 — Cruz, W. O., da Silva, E. M. & Pimenta de Mello, R.
1945. (em publicação).

6 — Wu, H.
1923. J. Biochem., Japan, 2 : 189.

7 — Tocantins, L. M.
1936. Arch. Path., 21 : 69.

8 — Tocantins, L. M.
1936. Ann. Int. Med., 9 : 838.

9 — Watabiki, T.
1917. Kitasato Arch. Exp. Med., 1 : 195.

10 — Bedson, S. P.
1922. J. Path & Bact., 25 : 94.

11 — Roskam, J.
1934. Le Sang, 8 : 129.

12 — Arnold, O., Hamperl, H., Holtz, F., Junkmann, K. & Marx, H.
1937. Arch. Exp. Path. & Pharmak., 186 : 1.

13 — Tyslowitz, R. & Hartman, C. G.
1941. Endocrinology, 29 : 349.

14 — 1. Moellendorff, W.
1932. Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, Julius Springer, Berlim, vol. V, tomo II pág. 402.

15 — Rocha e Silva, M.
1944. Rev. Bras. Med., 1 (2) : 1.

16 — Mautner, H., & Pick, E. P.
1929. Arch. Exp. Path. & Pharmak.,

17 — Wintrobe, M. M.
1944. Clinical Hematology, Lea & Febiger, Philadelphia, pg. 495.

18 — Haden, R. L.

1940. Principles of Hematology, Lea & Febiger, Philadelphia, pgs. 345 e 348.

19 — Fowler, W. M.

1936. Ann. Int. Med.: 9 : 1475.

20 — Piney, A.

1932. Diseases of the Blood, Londres, J. & A. Churchill, pgs. 166.

21 — Rosenthal, N.

1938. In Hal Downey — Handbook of Hematology, New York, Paul B. Hoeber, Inc. vol. 1 pgs. 509.

22 — Vanghan, J. M.

1936. The Anaemias, Oxford University Press, London, pg. 215.

ESTAMPA 1

Legenda da estampa:

Lesões intestinais produzidas por benzoato de estradiol e sôro antiplaqueta. O aspecto macroscópico em ambos os processos é muito semelhante.

Intestinal hemorrhagic lesions produced by estradiol benzoate and anti-platelet serum. A striking resemblance of the macroscopic pictures is observed.

Legenda das figuras:

Fig. 1 — Intestino de cão anemiado por benzoato de estradiol. Estas lesões hemorrágicas constituem uma das características do quadro patológico. Notar que o jejuno é a porção preferentemente lesada.

Intestine of dog rendered anemic by high doses of estradiol benzoate. The hemorrhagic lesions are caracteristic feature of the pathological picture and the jejum is preferencially damaged.

Fig. 2 — Intestino de cão que recebeu várias transfusões durante a fase de anemia. Raramente observam-se lesões tão extensas. Notar que no duodeno existem raras lesões.

Intestine of dog which received repeated transfusions during the anemic crisis produced by estradiol benzoate. Such intensity of hemorrhagic lesions is rarely observed. In duodenum only scarce lesions are verified.

Fig. 4 — Intestino de cão com lesões produzidas por sôro anti-plaqueta. Tais lesões são características dêste quadro patológico.

Intestine of dog with hemorrhagic lesions produced by anti-platelet serum. These lesions are caracteristic of the pathologic picture.

Fig. 3 — Intestino de cão com extensas lesões produzidas por sôro anti-plaqueta (observação de Tocantins & Stewart — Am. J. Path. 15:1).

Intestine of dog with acute thrombopenic purpura by anti platelet serum (Tocantins & Stewart's observation. — Am. J. Path. 15:1).

ESTAMPA 1

LESÕES INTESTINAIS PRODUZIDAS POR BENZOATO DE ESTRADIOL E SÔRO ANTI-PLAQUETA

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Estudos sôbre índice de siclemia (*)

por

Ernani Martins da Silva

(Com 10 figuras no texto)

Em 1910, Herrick (1) descreveu, sob o título de "Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia", o primeiro caso de anemia falciforme, também denominada anemia drepanocítica, anemia de hemátias em foice, anemia meniscocítica ou anemia selenocítica pela morfologia que assumem as hemátias.

No ano seguinte, Washburn (2) publicou a observação do segundo caso.

Em 1915, Cook e Meyer (3) assinalaram o 3.º caso e, comparando suas verificações com as dos autores citados, concluíram pela possibilidade de se tratar de uma nova entidade mórbida.

Em 1917, Emmel (4) publicou o resultado de suas observações estudando as modificaçõs hemáticas do caso descrito por Cook e Meyer. Emmel verificou que, nos períodos de remissão, as hemátias em foice ou alongadas desapareciam ou sua percentagem diminuía consideràvelmente nos esfregaços, mas, fechando-se uma gota de sangue entre lâmina e lamínula com vaselina, os glóbulos vermelhos iam tomando formas diversas para, ao fim de um número variável de horas, se apresentarem falciformes, alongados ou nos diversos estádios de evolução entre a forma discóide normal e a de fóice. Descobrira, assim, o fenômeno da siclização da hemátia. Emmel verificou também que as hemátias do progenitor do paciente, embora hematològicamente normal, apresentavam as mesmas características.

Havendo sido descritos os primeiros casos em indivíduos com ascendência negróide foi considerada a anemia falciforme doença peculiar a êsse grupo étnico e seus mestiços. Sydenstricker, Mulherin e Houseal (5) e Sydenstri-

---

(*) Trabalho realizado na Secção de Hematologia e no antigo Serviço de Estudos das Grandes Endemias (S.E.G.E.), auxiliados por benemerência do Dr. Guilherme Guinle.

* Recebido para publicação a 26 de março de 1945.

cker (6) investigaram a incidência de indivíduos siclêmicos, ou seja os indivíduos hematológicamente normais embora as hemátias sofram o fenômeno da siclização quando colocadas em condições de deficiência de oxigênio.

Huck (7), Taliaferro e Huck (8) constataram o caráter heredo-familiar da doença, assinalando a presença, em uma mesma família, de indivíduos siclêmicos ao lado de indivíduos com anemia e demais sintomas da doença.

Os numerosos trabalhos publicados desde então referem-se ao fenômeno da siclização da hemátia, quadro anátomo-patológico, índice de siclêmicos, pesquisas imunológicas, descrições de casos clínicos, tentativas infrutíferas de tratamento e registro de encontro de casos em indivíduos cuja ascendência negróide não foi apurada.

O estudo da anemia falciforme tem importância teórica e prática muito ampla pelos aspectos heredo-familiar e racial que apresenta. Interessa particularmente aos países em cuja população, como no Brasil, é grande a percentagem de indivíduos de etnia negróide e seus mestiços.

Apresentam-se neste trabalho os resultados obtidos na pesquisa do índice de siclêmicos e é sugerida sua aplicação prática.

MÉTODOS :

Para determinação do índice de siclêmicos foram empregados os métodos de Emmel e da maceração de fragmentos de órgãos conservados em formol comercial a 5 ou 10% ou em álcool.

Os dados que permitiram a separação em classes de grupos raciais foram obtidos de duas maneiras:

a) observação dos indivíduos e informes por êles fornecidos sôbre seus ancestrais;

b) compulsando os protocolos de necrópsias da Divisão de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz.

As hematologias foram feitas segundo a norma de rotina da Seção de Hematologia : contagem de hemátias empregando a pipeta de Thoma, câmara de Neubauer e solução isotônica de cloreto de sódio como líquido diluidor; a contagem de leucocitos usando a pipeta de Thoma calibrada para diluição de 1:10; a hemoglobina foi dosada sob a forma de oxihemoglobina empregando 0,02 cm3 de sangue para 1,98 cm3 de água levemente alcalinizada e medindo a côr no espectrofotômetro de Pulfrich; o hematocrito foi determinado com o

micro-hematocrito de Van Allen, empregando solução a 1,3% de oxalato de sódio para diluição; os reticulocitos foram contados empregando-se solução salina isotônica de azul brilhante cresil; a taxa de bilirubina foi indiretamente avaliada medindo-se a côr do soro no espectofotômetro de Pulfrich, segundo técnica de Heilmeyer.

Vamos descrever, resumidamente, os vários métodos indicados para o teste de siclização, comentando-os de acôrdo com nossas observações pessoais.

Método de Emmel: (4).

E' o mais simples e prático. Consiste em colocar uma gota de sangue entre lâmina e lamínula e fechar os bordos da lamínula com bálsamo ou substância similar. As preparações são conservadas em temperatura ambiente, fazendo-se a leitura decorridas 24 a 48 horas da colheita do material (figs. 1 e 2). Pode-se empregar sangue colhido diretamente por punção digital ou venosa, oxalatado ou coagulado. A aglutinação das hemátias pelos sôros anti-A e anti-B não impede a siclização .E' possível, portanto, determinar o grupo sanguíneo, em seguida colocar a lamínula e lutar com vaselina ou bálsamo. Dessa maneira, com uma única preparação praticam-se dois testes de aplicação em estudos antropológicos e de etnografia. Também é de grande utilidade, sempre que se verifique algum sinal clínico da doença, misturar partes iguais de azul brilhante cresil e sangue como se fôssemos contar reticulocitos. A adição dêsse corante não impede nem retarda a siclização, fornecendo útil e rápida indicação sôbre sinais de importância do quadro hemático da anemia, tais como a reticulocitose, hemátias com restos nucleares, eritroblastose e leucocitose.

Métodos de Scriver e Waugh (9), *Hansen-Pruss* (10) e *Shermann* (11).

São variantes do método de Emmel. A modificação de Scriver e Waugh consiste na estase prévia para colheita do sangue. No de Hansen-Pruss juntatam-se corantes vitais. Shermann verificou que a adição de leucocitos acelera a siclização. Ainda êste autor propôs um metódo extremamente prático para diferenciação entre anemia falciforme e siclemia. Consiste em colher por punção venosa 1 cm3 de sangue e colocá-lo imediatamente (a fim de evitar oxigenação) em um tubo contendo 2 a 3 cm3 de solução de cloreto de sódio com formol e coberta por uma camada de vaselina líquida ou óleo. Não constituem, portanto, modificações práticas e pouco contribuem para obtenção de método que substitua o do dióxido de carbono quanto à rapidez do resultado.

Método de Beck e Hertz (12).

Êste método consiste em fazer uma suspensão de hemátias em solução isotônica de citrato de sódio ou outro anti-coagulante, colocá-la em tubo de ensaio ou de hemólise e cobrí-la com uma camada de vaselina líquida. Depois de 24 a 48 horas adicionam-se-lhe algumas gotas de formol para fixar as hemátias. Agita-se e, colocando-se uma gota da suspensão entre lâmina e lamínula, lê-se o resultado. E' método muito útil e prático para se acompanharem as diversas fases de evolução da hemátia em foice ou drepanocito. E' bastante que se prepare uma série de tubos, adicionando-se-lhes formol com intervalo de tempo determinado, por ex., 2 horas.

E' oportuno fazer uma ligeira crítica sôbre a importância prática em clínica do estabelecimento do índice de siclização. Êsse índice consiste em verificar, dentro de espaço de tempo padrão, a percentagem de hemátias que atingiram a forma em foice. Nos casos de anemia, tôdas as hemátias atingiriam, em menor espaço de tempo, a fase final de evolução. Êsse fato, porém, não se verifica pelas razões seguintes: após as crises de hemólise, há reticulocitose, presença de percentagem variável de eritroblastos e hemátias com restos nucleares e nenhuma dessas formas sofre a siclização, pois, em geral, só depois da fase de reticulocito, as hemátias sofrem o aludido fenômeno. Além dêsse fato há também aumento considerável de hemátias em alvo depois das crises de hemólise e o comportamento dêsse tipo de hemátia em face à siclização ainda não foi estudado. Na prática é muito mais útil a observação do sangue a fresco com azul brilhante cresil, já citado.

Método do dióxido de carbono (de Hahn e Gillespie) (13).

Permite a identificação do siclêmico em prazo extremamente curto (15 minutos). Consiste em submeter sangue oxalatado ou uma suspensão de hemátias a uma corrente de dióxido de carbono. E' método muito pouco prático para emprêgo em larga escala. E' útil, porém, para estudos experimentais.

Método da maceração de tecidos conservados em formol ou álcool (14).

Macera-se, em gral de vidro ou porcelana, um fragmento de tecido, adicionando-se-lhe um pouco de solução isotônica de cloreto de sódio ou do próprio líquido fixador. Em seguida, coloca-se entre lâmina e lamínula e observa-se ao microscópio. As várias formas de evolução do drepanocito são reconhecidas com extrema facilidade, não se confundindo com fragmentos de células dos tecidos. Deve-se preferir sempre trabalhar com fragmento de baço, pulmão, fígado, rim e pâncreas. Tecidos nervoso e muscular, pele e glândulas endócrinas exigem fragmentos muito maiores. De todos os tecidos é, porém,

o esplênico o que nos fornece mais facilidade para trabalhar: muito friável, é ràpidamente macerado; como reservatório de sangue, contém sempre quantidade apreciável de hemátias. Fragmentos de hemátias em casos de poiquilocitose acentuada podem assemelhar-se muito a drepanocitos. A ausência, porém, das formas intermediárias de evolução afasta qualquer dúvida de diagnostico (figs. 4, 5 e 6).

Êste método é de grande utilidade para o estabelecimento retrospectivo do índice de siclêmicos. Procuramos verificar a possibilidade de determinação direta do grupo sanguíneo com as hemátias obtidas nos macerados, pois assim praticaríamos duas provas ao mesmo tempo. Os resultados foram negativos. No caso presente, porém, o grupo sanguíneo pode ser determinado pela técnica de absorção de aglutininas empregando qualquer tecido.

Método de lâminas coradas:

Em lâmina de tecidos fixados pelo formol ou álcool e coradas pela hematoxilina-eosina, verifica-se a siclização. Deve, porém, ser assinalado que, numa mesma preparação, observam-se campos com hemátias normais e outros com as várias fases de evolução do drepanocito. O diagnóstico, por conseqüência, só deve ser estabelecido depois da verificação de vários campos e identificadas as formas intermediárias.

APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram praticados 1 374 testes de siclemia, a saber :

1 — Em material necroscópico do D. P. do I. O. C. — 610.

2 — Em indivíduos normais, assim distribuidos :

- *a*) de etnia negroide e seus mestiços — 230.
- *b*) de etnia caucasoide — 120.
- *c*) de etnia mongoloide — 30.

3 — Em portadores de afecções diversas, todos indivíduos de ascendência negra — 290.

4 — Em grupo de 12 famílias negroides ou mestiças de negro — 88.

5 — Em fetos — 6.

Dos indivíduos do 1.º grupo, 80% eram maiores de 18 anos e os 20% restantes de 2 a 18 anos. Do segundo grupo as idades estavam assim distribuídas: 35% entre 10 dias e 18 anos e 65% de maiores de 18 anos. Do terceiro grupo 38% eram menores de 18 anos e 62% de maiores de 18 anos. No grupo de famílias 60% eram menores e 40% maiores de 18 anos. A idade mínima neste grupo foi de 35 dias. A idade provável dos fetos variou entre 5 e 9 meses. Não incluímos esta cifra na tabela 1, em vista do pequeno número de observações e por ter tido a pesquisa a finalidade de confirmar, em vista da divergência dos autores, um fato esperado teòricamente, isto é, se as hemátias já no período intra-uterino apresentam o fenômeno da siclização.

Na tabela 1 encontram-se reunidos os resultados obtidos na pesquisa de siclêmicos.

TABELA I

GRUPO ETNICO	NUMERO INDIVIDUOS	NUMERO SICLEMICOS	PERCENTAGEM SICLEMICOS
Negróide	890	93	10.4
Negroide — caucasóide (mulatos)	140	11	8
Negróide — caucasóide — mongolóide	100	9	9
TOTAL	1.130	113	10
Negróide e mestiços x)	88	17	19
TOTAL	1.218	130	—
Caucasóide	120	0	—
Mongolóide	30	0	—
Total geral	1.368	130	—

(x) Grupo de 12 famílias, sendo 7 de negróides, 4 de mestiços de negróides e caucasóides e 1 de mestiços de negróides e mongolóides.

Do material necroscópico da D.P. do I.O.C., selecionamos 610 autópsias de indivíduos negros: foram encontrados 63 siclêmicos ou seja uma percentagem de 10.2. Na tabela 2 está indicado apenas o diagnóstico anátomo-patológico mais significativo. Foi observado material até com 26 anos de conservação. Êste fato indica que é possível o aproveitamento de material existentes em organizações especializadas para levantamento do índice de siclêmicos.

TABELA 2

Diagnóstico anátomo-patológico	*N.º de casos*
Anquilostomíase	1
Arterioesclerose, nefropatia e blastoma	1
Arterioesclerose	4
Blastoma	5
Bronco-pneumonia	3
Endocardite	5
Endocardite e pneumonia	1
Endocardite e arterioesclerose	2
Endocardite, arterioesclerose e nefropatia	1
Endocardite e blastoma	1
Miocardite	2
Nefropatia	11
Nefropatia e tuberculose	1
Nefropatia e bronco-pneumonia	1
Nefropatia e arterioesclerose	1
Nefropatia e osteopatia (mieloma ?)	1
Pneumonia	2
Pneumonia e tuberculose	1
Tuberculose	12
Gangrena	1
Hepatite e atrofia hepática	1
Blastomicose	1
Bócio	1
Febre tifóide	1
Infecção não especificada	1
Tétano	1

A estase circulatória tem sido apontada como causa suficiente de desencadeamento das crises de hemólise. Em nenhum dos casos citados foi verificada icterícia. Essas verificações são, por conseqüência, contrárias a essa hipótese.

Dos 520 indivíduos examinados, total dos indivíduos normais e que apresentavam afecções diversas, 51 eram siclêmicos ou seja 9,8%. Dêstes apenas 3 apresentavam sinais clínicos de anemia falciforme e os exames hematológicos confirmaram o diagnóstico (tabela 3).

TABELA 3

Diagnóstico clínico	*N.º de casos*
Tuberculose pulmonar	6
Tuberculose óssea e anemia	1
Malária (*P. falciparum*)	8
Malária (*P. falciparum* e *P. vivax*)	2
Malária (*P. vivax*)	3
Difteria	2
Af. do aparelho circulatório	2
Anemia falciforme	3

Dos outros 24 casos foram particularmente observados 13 que apresentavam infecções por plasmodídeo. Dois eram casos crônicos de infecção pelo *P. falciparum* e se encontravam anêmicos com cifra de glóbulos vermelhos de 3.200.000 e 4.000.000 por mm3. A normalização das cifras hemáticas foi acompanhada no hospital depois do tratamento específico. Em um caso de infecção pelo *P. vivax* com anemia ligeira de 4.500.000 hemátias por mm3 observamos o paratitismo da hemátia, sem que impedisse a siclização do glóbulo. Na microfotografia 3, está documentado êste fato, observando-se que a hemátia se encontra no primeiro estádio de evolução para drepanocito (Fig. 3). Os demais casos eram de infecção aguda com parasitismo pequeno (2-4% de glóbulos com plasmódio) e foram observados pelo período de 7 a 15 dias. O caso de anemia em siclêmico mais interessante foi o de V. A., paciente de 72 anos, mestiça de negro e branco. No passado mórbido não houve referência a crise de icterícia. O diagnóstico clínico era de tuberculose óssea ou neoplasia. Não foi possível confirma-lo por falta de cooperação da família para a realização da autópsia. O quadro hematológico era de anemia regenerativa normocrônica e normocítica com 2.000.000 de glóbulos por mm3.

Neste caso, bem como nos demais, não se observaram hemátias em siclização imediatamente após a colheita do sangue. Êsses casos são registrados porque afastam a hipótese de serem fatôres suficientes para que se instale o quadro de anemia falciforme.

Comparação entre os resultados apresentados e outras verificações

Na tabela 4 encontram-se reunidos os resultados de vários pesquisadores, havendo sido empregado o método clássico de avaliação do índice de seclêmicos.

TABELA 4

ANOS	AUTOR	LOCAL	NUMERO INDIVIDUOS	INDICE SICLEMICOS
1921	Sydenstricker, Mulherin & Houseal (5)	Georgia	300	4.3
1924	Sydenstricker (6)	Geórgia	1.800	5.5
1926	Cooley & Lee (17)	Michigan	400	7.5
1927	Miyamoto & Korb (18)	Missourí	300	6.3
1927	Josephs (19)	Maryland	250	6.4
1928	Smith Jr. (20)	Louisiana	100	5.0
1928	Wollstein & Kreidel (21)	N. York	150	8.6
1929	Dolgopol & Stit (22)	N. York	77	5.2
1929	Levy (23)	N. York	213	5.6
1930	Graham Mc Carty (24)	Alabama	1.500	8.1
1930	Brandau (25)	Texas	200	6.5
1933	Diggs & col. (26)	Tennessee	2.539	8.3
1933	Ahmann (27)	Flórida	674	9.6
1934	Serra de Castro (28)	R. de Janeiro	86	12.8
1935	Beck & Hertz (12)	Pensylvania	100	13.0
1936	Killing worth & Wallace (29)	Texas	1.205	5.3
1936	Hansen-Pruss (10)	North Caroline	100	15.0
1'37	Cardoso (30)	Chicago	1.263	9.4
1937	Johnson & Townsend 31()	South Caroline	719	7.9
1939	Chediak & col. (32)	Cuba	57	5.7
1941	Tomlinson (33)	West Virginia	275	6.5
1942				
1944	de Mendonça (34)	Rio de Janeiro	703	6.8
1943	Mera (35)	Puerto Tejada (Colombia)	577	9.4
1943	Ogden (36)	New Orleans	692	6.5
1944	Evans (37)	Africa Ocidental	561	19.9
1944			(x) 69	18.8
	Findlay (37)	Africa Ocidental	300	15.5
1944	Presente trabalho	Rio de Janeiro	1.130	10.0
			(xx) 88	19.0

x Indivíduos de 1 só família.
xx Indivíduos de 12 famílias.

Além da nossa, apenas duas outras verificações foram publicadas no Brasil: a de Serra de Castro (28) em 1934 e a de Maia de Mendonça (35) em 1942-944. O primeiro encontrou uma percentagem de 12,8. O número de observações foi pequeno (86), sendo examinados vários indivíduos consanguíneos. Maia de Mendonça encontrou uma percentagem de 6. 8 no total de 703 observações e assinalou uma incidência maior de siclêmicos no grupo de pretos puros. Dada, porém, a diversidade das amostras estudadas por aqueles autores e as apresentadas em nosso trabalho, é extremamente difícil tirar qualquer conclusão. A diferença entre os resultados pode ser atribuída apenas à heterogeneidade das amostras estudadas.

As demais observações foram feitas nos Estados Unidos, Cuba, Colômbia e A'frica Ocidental.

Os índices verificados nos Estados Unidos apresentam variações grandes entre estados diferentes. Assim, em Georgia foram verificados 4.4 e 5. % (5 e 6), enquanto o constatado em Flórida foi de 9.6% (27) e North Caroline 15 %. Na apreciação dos resultados devemos considerar o conceito de negro naquele país e a proveniência dos escravos levados com o tráfico.

Nos Estados Unidos "negro" é todo indivíduo de reconhecida ou admitida descendência negra, não importando a "quantidade" de caracteres dêsse grupo étnico que apresente. A êsse propósito escreve Herskovits: "Alí, a simples palavra assim designa homens e mulheres de origem surpreendentemente diversa, podendo ser aplicado a êsse curioso fenômeno sociológico "o negro" que tem cabelo fino, louro e olhos azues, e que na realidade biológica é uma pessoa branca com tão poucos traços dos antepassados africanos que os mesmos não permanecem visíveis" (15).

A diferença apreciável de índice entre diversos pontos do país pode ser interpretada como resultante da diferença das amostras estudadas e da distribuição dos representantes de várias tribos introduzidas com o tráfico. O professor Donald Pierson, citado por Artur Ramos (16), afirma que naquele país, no período da escravidão, os indivíduos de um grupo étnico-cultural eram, de propósito, misturados entre os indivíduos de outros grupos.

Quanto à diferença entre os resultados colhidos no Brasil e nos Estados Unidos, ela é explicada também pela heterogeneidade das amostras estudadas e dos diferentes "stocks" de negros trazidos no comércio de escravos.

O índice verificado em Cuba (33) foi calculado sôbre 57 observações, número muito pequeno e por essa razão se torna difícil compará-lo aos demais resultados.

Em Colômbia, a percentagem foi de 9,4, sendo a amostra estudada constituida de crianças de escolas públicas em localidade cuja população conta 80% de negros e mestiços dêsse grupo étnico.

Recentemente, Evans (37) publicou os resultados de índices de siclêmicos levantados na África, onde casos de anemia falciforme já foram assinalados (38, 39 e 40).

Em vista da importância dessas verificações, transcrevemos os dados apresentados no trabalho de Evans :

N. DE TESTES	RAÇA	Nº DE POSITIVOS	PERCENTAGEM
224	Nigerianos.....	50	22.3
138	Cameroon.....	21	15.2
132	Costa do Ouro.....	22	16.6
67	Gambianos.....	19	28.3
TOTAL 561		112	19.9

Finley, citado por Evans (37) encontrou índice de 15.5 em 300 adultos da Costa do Ouro, pràticamente o mesmo número observado pelo segundo autor.

Evans constatou dois fatos muito significativos: *a*) índice muito mais elevado que as cifras mais altas verificadas nos países que receberam imigração de escravos africanos, e *b*) diferença apreciável entre grupos de indivíduos de regiões diferentes.

A importância dessas verificações será discutida no capítulo em que trataremos da aplicação do teste de siclêmia.

Crítica à maneira de verificar o índice de siclêmicos :

O índice de siclêmicos é a percentagem de indivíduos portadores do caráter em determinada amostra de população.

Essa maneira de avaliar é, evidentemente, muito falha, porque se faz abstração de dois fatôres importantes os quais, em absoluto, não podem deixar de ser considerados: o caráter hereditário e o fator étnico. E' claro que os autores procedem à semelhança da maneira indicada para verificação do grau de incidência de determinada doença em um grupo de indivíduos. Obtém-se, assim, um número representativo dos casos encontrados no grupo de indivíduos examinados. Tais resultados não podem ser generalizados para uma população. Assim, ao dizermos que, em 1 130 indivíduos examinados na cidade do Rio de Janeiro, a percentagem de siclêmicos foi de 10%, isto não significa que entre tantos milhões de indivíduos com ascendência negra na capital da república ou tantos milhões na população do país, haja a mesma incidência de 10% de siclêmicos.

Levando em conta o primeiro fator procuramos levantar o índice de siclêmicos em um grupo de famílias. Para êsse índice, assim, obtido, proporíamos a denominação de índice familiar de siclêmicos. As nossas observações foram poucas e estão reunidas na tabela 5.

TABELA 5

INDENTIFICAÇÃO	GRUPO ETNICO	INDIVÍDUOS SICLÊMICOS						TOTAL		TOTAL GERAL	PERCENTAGEM DE SICLÊMICOS
		1.ª GERAÇÃO		2.ª GERAÇÃO		3.ª GERAÇÃO		POS.	NEG.		
		Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.				
A. P.	Negróide	—	1	—	4	—	—	—	5	5	—
A. S.	Idem	—	1	—	7	—	—	—	8	8	—
I. S.	Idem	—	1	—	4	—	—	—	5	5	—
C.	Negróide e caucasóide	—	2	—	3	—	—	—	5	5	—
C. S.	Negróide	—	1	—	4	—	—	—	5	5	—
M. B.	Negróide	3	2	1	5	—	1	4	8	12	33
O.	Negróide e caucasóide	—	2	—	7	—	—	—	9	9	—
A.	Idem Idem	—	1	—	4	—	—	—	5	5	—
P. S.	Negróide e Mongolóide	1	—	3	2	—	—	4	2	6	67
M.	Negróide	—	2	1	5	—	—	—	7	7	—
B.	Negróide e caucasóide	1	1	1	3	—	—	2	4	6	33
J. J. M.	Negróide	2	—	4	3	1	5	7	8	15	47
								17	71	88	19

Verificou-se que á percentagem de indivíduos siclêmicos foi quase o dobro (19%) da assinalada no outro grupo em que pràticamente raríssimos indivíduos consangüíneos foram examinados. Uma percentagem maior que 10% era teòricamente esperada visto que foi levado em consideração o fator hereditário. Esta observação indica existir em uma população maior número de siclêmicos que o assinalado pelo método clássico.

E' claro também que essas verificações apresentam ainda uma causa de êrro difícil de ser afastada: não terem sido examinados todos os indivíduos, com se depreende dos *pedigrees* de 3 dessas famílias, em uma das quais (J. J. M.) ocorreu um caso de anemia falciforme (figs. 7, 8 e 9).

Teòricamente essas causas de êrro só desaparecerão quando se adotarem as seguintes medidas:

a) recenseamento dos indivíduos siclêmicos e anotação obrigatória nas carteiras de identidade:

b) prática sistemática da prova de siclêmica nos recenascidos; e

c) contrôle dos siclêmicos, tornando obrigatória sua apresentação periódica às autoridades sanitárias (muito especialmente ao se manifestarem os primeiros sinais da doença) e inclusão do teste de siclemia entre as provas biológicas a serem exigidas no exame pré-nupcial.

Essas medidas forneceriam dados de grande importância para conhecimento de genética humana, sôbre os quais as bases da profilaxia da anemia falciforme seriam estabelecidas cientìficamente.

E' muito oportuno seja realçada a importância da descoberta de Emmel e conseqüentemente a significação do indivíduo siclêmico.

Com efeito, a importância dessa descoberta reside no conhecimento em doença heredo-familiar de um fato novo que interpretamos de máxima significação: a possibilidade de identificar os indivíduos ainda na fase de latência, ou seja, no período que medeia entre o nascimento e a instalação dos primeiros sintomas do quadro mórbido.

Devemos exalçar o valor dessa verificação lembrando ser geralmente admitido que, com exceção das deformidades congênitas, só depois de manifestados os primeiros sintomas da doença se identificam os indivíduos que herdaram um caráter patológico. Assim, por exemplo, na anemia falciforme, se não fôsse a descoberta de Emmel, era impossível identificar quais os indivíduos em que provàvelmente se instalará um quadro patológico (siclêmico) e aquêles certamente indenes (não siclêmicos). Pelo teste da siclização pode-se porém, afirmar com absoluta segurança, logo ao nascer, se o indivíduo herdou uma condição sem a qual não se instala a doença ou é certamente indene, isto é,

nêle não se instalará a anemia falciforme como também não a transmitirá a seus descendentes. Decorre dessa fato um outro de extrema significação: a relação entre casos de anemia falciforme (fenômeno denominado "skipping" (salto) pelos autores de língua inglêsa), ocorridos em gerações por vêzes muito afastadas é mantida através dos indivíduos siclêmicos. Por conseqüência, o indivíduo siclêmico deve ser considerado como potencialmente doente ("portador aparente são") e é possível mesmo compará-lo a um portador de germe no sentido empregado na profilaxia das doenças infectuosas.

E', por conseqüência muito importante que se acompanhe no siclêmico tôdas eventuais manifestações patológicas para dessa maneira se surpreender as fases iniciais da doença, isto é, o desencadeamento de crises absolutamente características da passagem da condição de "potencial" para a doente. As pesquisas devem se dirigir no sentido de identificar: *a*) uma causa interna também genèticamente transmitida (interação de gens ou diferença de potencial patogênico de gen letal etc.); *b*) causa interna independente de fator genético (desendocrinia etc.); ou *c*) causa externa.

Deve-se finalmente salientar a significação e importância que assumem os estudos sôbre anemia falciforme. Com efeito, a anemia falciforme poderia servir de doença padrão para estudos pelas condições especiais qu apresenta para êsse fim: grande incidência visto que, considerando a média arbitrária de 5% para o índice de siclêmicos, na população mundial há cerca de 6 milhões de indivíduos na fase de latência, vivendo em condições sociais e econômicas as mais diversas e se misturando com elementos de outras etnias, permitindo, assim, obtenção de dados sôbre a influência étnica e a miscigeração na incidência de determinado fator patogênico.

Comparando os conhecimentos sôbre anemia falciforme e dados contidos na vasta literatura das doenças hereditárias foi verificado haver informações indicando a existência de fatos semelhantes aos observados quanto a transmissão hereditária da sickle-cell anemia. A idéia da possibilidade de identificar os indivíduos na fase de latência em outras doenças hereditárias encontra apoio, portanto, em observações descritas na literatura (41). Por conseqüência, também o contrôle e observação periódica de tais indivíduos forneceriam dados úteis ao estudo dessas doenças e, possìvelmente, das bases de sua profilaxia.

O fator étnico foi levado em consideração ao serem divididos os indivíduos examinados em grupos segundo os caracteres físicos as informações sôbre os ancestrais (vide tabela 1). Não nos foi possível fazer as medidas antropométricas e a determinação dos grupos sanguíneos que dariam muito maior segurança na separação dos grupos étnicos.

E' útil que o registro de casos de siclemia ou de anemia falciforme que venham a ser encontrados no Brasil em indivíduos aparentemente de outro grupo étnico que não o negróide, seja acompanhado de estudo antropológicos dos ascendentes e descendentes, em vista do elemento negro se haver disseminado pràticamente em todo território. Êsse fato é perfeitamnte compreensível se recordarmos que a economia brasileira teve seu grande esteio no braço escravo e que trabalhos de mineração foram realizados em diferentes regiões do país: Amazonas, Pará, Maranhão, Bahia, Minas Gerais, Goiás, Mato Grossa, São Paulo, Paraná, Santa aCtarina e Rio Grande do Sul. Na figura 10, estão assinaladas as regiões de mineração e os pontos de entradas dos escravos. Com o declínio da mineração e decadência dessas regiões, os escravos ou permaneceram ali ou emigraram. Nos ciclos da cana de açúcar, algodão, café, cacau, fumo e borracha, êsses elementos foram de considerável importância e se localizaram e deslocaram para diversos pontos do território. Pode-se afirmar que existem negros em todos os pontos abrangidos pelas fronteiras políticas do Brasil. Os negros estão concentrados, porém, nos Estados de Minas, e regiões litorâneas de Pará e Maranhão, Pernambuco e Alagoas, Bahia, Rio de Janeiro, Distrito Federal e São Paulo. Em conseqüência da abolição da escravatura negra, grande tem sido a afluência para as capitais dos estados e outros centros populosos. Ûltimamente essa afluência não só dos elementos negros como também dos caboclos do interior tem assumido aspecto de verdadeiro êxodo, fato que se explica pelas constantes crises agrícolas e precárias condições econômicas e sociais em que se encontram os homens do campo no interior do Brasil.

APLICAÇÃO DO TESTE DE SICLEMIA EM JURISPRUDÊNCIA, ANTROPOLOGIA E ETNOGRAFIA

O fenômeno da siclização da hemátia, repetimos, está pràticamente restrito aos indivíduos de etnia negróide e seus mestiços (36), sendo pela percentagem dêsses indivíduos na população mundial, a alteração morfológica hereditária da hemátia de maior incidência no Homem. Com efeito, segundo Luiz Cincinato Bello (42), a população mundial de indivíduos de etnia negróide é de 125.431.000 dos quais 20.431.000 distribuídos na América e, se considerarmos a média arbitrária de 5% para o índice, há mais de 6 milhões de siclêmicos na população mundial. Por conseqüência, em questões de Jurisprudência relacionados com a determinação da paternidade, como lembrou Ogden (36) e para identificação individual, o teste da siclemia pode ser empregado como auxiliar da pesquisa do grupo sanguíneos e impressões digitais. A verificação fácil da siclização em material conservado em formol ou álcool pelo método da maceração de fragmento de tecidos, constitui mais um elemento para

identificação individual. E' claro que o diagnóstico *post-mortem* só tem valor se for constatada em vida a condição de siclêmico. Em países de população que contenha grande percentagem de negros, mulatos e cafusos, como acontece no Brasil cujos 40% dos habitantes pertencem a êsses grupos raciais, o teste de siclemia e sua anotação obrigatória nas cadernetas de identidade, seria medida de grande utilidade prática. Também a pesquisa de outras alterações morfológicas da hemátia com caráter hereditário, como por exemplo a ovalocitose, poderia ser adotada com as mesmas finalidades.

L. e H. Hirszfeld (43) verificaram diferente distribuição de aglutinógenos no sangue de indivíduos pertencentes a diversas raças e propuseram a aplicação do "índice bioquímico" obtido segundo a fórmula $I = \frac{A + AB}{B + AB}$ em estudos etnográficos.

Foi constatado posteriormente que êsse índice não é muito significativo, porém que a freqüência de distribuição dos grupos sangüíneos varia das diversas raças.

Desde então, êsse método tem sido empregado em investigações visando conhecimentos sôbre os principais problemas etnográficos: separação dos principais grupos raciais e suas origens, interrelação desses grupos, migrações, etc. Êsses estudos têm dado margem à apresentação de várias teorias.

Fazendo uma crítica sôbre a aplicação prática do método em antropologia, escreve Wiener (44):

"To be sure, the blood tests have limitations, because peoples of the same race may have widely different distributions, while totally unrelated races may have a similar sorological constitution. However, these same limitations also apply to other anthropological criteria such as the shape of the head, stature etc. Moreover, the blood test have advantages over some other anthropological methods in common use".

O fenômeno da siclização da hemátia está pràticamente restrito aos indivíduos de etnia negróide e seus mestiços. Possìvelmente, a pesquisa do índice de siclênicos, aliada à determinação da freqüência de distribuição dos aglutinógenos e a outros métodos antropológicos, prestará contribuição ao estudo dos problemas citados, especialmente à questão da origem dos negros trazidos para o Novo Mundo no tráfico que constituiu a "maior migração forçada da História".

A importância de estudos comparativos entre os agrupamentos étnicos africanos e os vários "stocks" de negros no Novo Mundo, foi salientada por Nina Rodrigues (45) e posteriormente por Artur Ramos (46) e Herskovits (47). Com efeito, considerando-se que cerca de 13 milhões de indivíduos foram trazidos para o Novo Mundo no tráfico negro, numerosos problemas se apresentam, entre os quais seu comportamento no novo *habitat,* a miscigenação entre os diversos grupos étnicos, etc.

Para estudos comparativos existem regiões onde são ótimas as condições para a sua execução:

1) Na Guiana Holandêsa, o estudo comparativo das tribus Saramacca, Awka e Boni (que constituem os "negros do mato") e os negros da cidade ("foto suma"). Naquele primeiro grupo os negros se conservaram pràticamente isentos de mistura com outras etnias. No segundo, houve mistura com elementos europeus. E' claro que o estudo comparativo entre as 3 tribus dos "negros do mato" e os "negros do litoral", confrontando com os dados já verificados e a serem obtidos na África Ocidental, poderá conduzir a conclusões interessantes.

2) Na Jamaica onde os Maroons ou Marrons pouco se misturaram com elementos de outras etnias.

3) No Haiti onde pràticamente só existem negros e mulatos.

4) Entre os 4 principais grupos étnicos africanos, segundo Seligman: *a*) Semitas e Hamitas; *b*) Sudaneses; *c*) Bantus; e *d*) Hottentotes e Boschimanos.

5) Em grupos étnicos certamente isentos de qualquer mistura (indios do Brasil e outros países da América, indianos, malaios, etc.).

6) Grupos dos negros orientais, segundo Deniker: Melanesicos, Oceânicos; entre indonésios e dravidianos, também considerados de etnia negroide.

7) Entre as regiões de maior afluência de negros bantus (Pará, Maranhão, Pernambuco, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Distrito Federal e São Paulo) e sudaneses (Bahia).

Com efeito, sendo negativas as pesquisas em grupos certamente isentos de micigenação com elementos negróides tornará de maior importância e significação a siclização como fenômeno característico do grupo étnico negróide. Dessa forma a pesquisa repetida depois de certo período, poderá indicar se, em determinado grupo, houve micigenação com indivíduos pretos ou seus mestiços.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

O índice de sinclêmicos escontrado foi de 10%, examinando-se uma amostra heterógenea de 1130 indivíduos de grupo étnico negróide e mestiços desta etnia. Foi negativa a pesquisa em 120 indivíduos caucasóides e 30 mongolóides.

O "índice familiar de siclêmicos" — a percentagem desses indivíduos em um grupo de famílias — fornece um resultado mais proximo do verdadeiro número de siclêmicos em uma amostra de população. O método clássico fornece um número inferior ao existente na amostra estudada.

A aplicação do teste de siclemia em Jurisprudência, Antropologia e Etnografia, poderá contribuir, na qualidade de método auxiliar, no estudo de vários problemas. São indicados como métodos de escolha: o de Emmel e o de maceração de tecidos conservados em solução de formol ou alcool. Êste último permite estudos retrospectivos.

A estase circulatória parece não ser fator suficiente para a passagem da condição de siclêmico para anemico. O parasitismo da hemátia pelo *Plasmodium vivax* não impede o fenômeno da siclisação. Infecção por plasmodídeos (*P. falciparum* e *P. vivax*) não é fator suficiente para desencadear a doença.

A importância da descoberta de Emmel (descoberta do fenômeno da siclisação) reside no conhecimento em donça heredofamiliar de fato novo de máxima significação: a possibilidade de identificar os indivíduos ainda na fase de latência, ou seja, no período que medeia entre o nascimento e a instalação dos primeiros sintomas da doença. A relação entre casos de anemia falciforme ocorridos em gerações por vêzes muito afastadas (fenômeno denominado "skipping" — salto — pelos autores de língua inglêsa) é mantida através dos siclêmicos. Êsses indivíduos podem ser comparados aos portadores de germe no sentido empregado na profilaxia das doenças infectuosas. Exames periódicos dos siclêmicos poderiam contribuir para esclarecimento da patogenia e forneceriam dados úteis para a profilaxia da doença. Seriam de grande alcance medidas idênticas em outras doenças hereditárias com relação aos indivíduos de comportamento semelhante ao do siclêmico na anemia falciforme.

O encontro no Brasil de indivíduos siclêmicos não pertencentes ao grupo étnico negroide deve ser sempre acompanhado de estudo antropológico e pesquisa de siclemia nos ascendentes e descendentes, uma vez que, pràticamente, existem negros em todos os pontos abrangidos pelas fronteiras politicas do país.

São indicadas várias regiões onde a pesquisa do índice de siclêmicos deve ser feita de preferência.

AGRADECIMENTOS

Prestamos uma homenagem de reconhecimento à memoria do Dr. Evandro Chagas e manifestamos nossa gratidão às seguintes pessoas que, de vários modos, contribuíram para execução deste trabalho: Drs. Walter Oswaldo Cruz e Lobato Paraense; funcionários do antigo Serviço de Estudos das Grandes Endemias; enfermeiras Nilma de Souza, Maria da Glória Borrielo e Laura de Oliveira; Sr. Demostenes Martins, Drs. José Maria de Alkmin e José de Almeida Gonçalves Bandeira. Agradecemos também ao Dr. Magarinos Tôrres nos haver facilitado a consulta de protocolos e material de necropsia da Divisão de Patologia.

SUMMARY

The A. presents the results of preliminary studies on sicklemia. The methods recommended to put sicklemia into evidence are:

a) Carbon dioxide (Hahn & Gillespie's method) when an immediate result is desired;

b) Beck & Hertz's for experimental studies (sicklization phenomenon);

c) Emmel's for producing evidence on a large scale. It is a practical method allowing the use of coagulated blood or of blood containing anticoagulative substances if isotonicity maintained. Agglutination of red blood corpuscles by the sera anti-A and anti-B does not check sicklization; thus, with a single preparation two tests are practicable: determination of blood group, and sicklemia;

d) maceration of tissues preserved in formol or absolute alcohol. The best results are obtained by macerating spleen, liver, lung, kidney or pancreas. Use has been made of material preserved for even 26 years. By means of this method it becomes possible to draw up a retrospective index of sicklemic individuals and its appliance to anthropologic and etnographic studies.

The index of sicklemic individuals met with, was of 10%, on examining a heterogeneous grouping of 1130 negroids or cross-breeds of this etnia, thus distributed:

Negroids	890	10.4%
Cross-breeds of negroids and caucasoids (mulattoes) ..	140	8.0%
Cross-breads of negroids, caucasoids ande mongoloids ..	100	9.0%

The investigation was negative in 30 mongoloid and 100 caucasoid individuals.

In 58 sicklemic individuals, carriers of morbid conditions producing circulatory stasis, no anatomicopathological, changes of sickle cell anemia was observed. These findings contradict the hypothesis that stasis is a sufficient factor for the transition from a sicklemic to an anemic condition. In 8 cases of infection by *P. falciparum,* 2 cases by *P. falciparum and P. vivax* and 3 cases by *P. vivax* in sicklemic individuals no symptom of sickle-cell anemia was observed. It was verified that parasitism by *P. vivax* does not check siclisation.

The results met with were compared with those obtained by other authors, the heterogeneity of the samples studied being considered as the reason for the difference among the indices. Attention has been drawn to the index pointed out by Evans, in Africa. This author has met with the highest index seen up to now as well as a significative diference among groups of individuals coming from various regions.

Criticism is passed upon the manner of drawing up the index of sicklemic individuals in which ethnical and hereditary factor are not taken into consideration. On considering the hereditary factor and drawing up the index in a group of 12 families comprising 88 individuals, the result (19%) was double the index found in the first group (10%) in which but rare consanguineous individuals were examined. For this index the denomination of "familial sicklemic index" is suggested. This verification shows that in a population there exists, in reality, a larger number of sicklemic individuals than that obtained by the classical method.

Taking in account the practical importance of the identification of sicklemic individuals, the following measures are suggested:

a) census of sicklemic individuals and remarks on their identification cards;

b) systematic practice of sicklemia test in new born;

c) supervision of the sicklemic individuals who shall be bound to present themselves periodically to the public health authorities, mainly on the appearance of the first symptoms of the disease (jaundice, anemia etc.);

d) inclusion of sicklemia test in the biological tests which will have to be required for prenuptial examination.

Such measures would probably lead to the establishment of fundamental conditions for the prophylaxis of the sickle-cell anemia.

The significance of Emmel's discovery deserved particular attention and, consequently, the detection of the sicklemic individual. The importance of it rests on the fact that for the first time in a heredo-familial disease it becomes possible to identify an individual still in the latent stage, i.e., in the period which runs between his birth and the appearance of the first symptoms of the morbid condition. On comparing our knowledge of drepanocytic anemia with the great number of findings published in the literature on hereditary diseases, information has been obtained which points out to the existence of facts resembling those observed in sickle-cell anemia. The idea of a possible identification of individuals in the latent stage of other hereditary diseases is supported by facts quoted in the literature.

Emphasizing the significance of this verification we may recall the concept of general consensus according to which, with the exception of congenital deformities, the individuals who innerited a pathologic feature are identified only after the manifestation of the first symptoms of the disease. In the sickle-cell anemia, for instance, without Emmel's discovery it would be impossible to identify those individuals in whom the morbid condition (sicklemia) shall probably appear as well as those surely exempt from it (not sicklemic individuals). But the test of sicklemia permits to state, *at the very birth,* quite positively, whether the individual inherited a condition without which the disease will not set in (sicklemic condition) or whether he is exempt from it and will not transmit that condition. From this fact another of extreme significance is derived: the relationship among cases of sickle-cell anemia in generations, at times very distant from one another (the "skipping phenomenon" of English-speaking authors), is maintained through the sicklemic individuals. Consequently, the sicklemic individual has to be considered as "potentially diseased", as "healthy carrier of a pathogenic feature", comparable to the carriers of germs of infectious diseases.

The practical importance of a periodical examination of sicklemic individuals is also emphasized. Indeed, the systematic and periodical examination of such individuals may contribute towards the solution of one of the problems of great significance: to putting into evidence factors responsible for the sudden attack of hemolysis crises. Such investigations should be directed to evince: *a*) cause transmitted genetically (inter-action of genes, difference of pathologic potential of lethal gene etc.); *b*) internal cause not depending on a genetic factor (dysendocrinia etc.); or, *c*) external cause.

The sickle-cell anemia could be utilized for studies as a standard disease by virtue of the peculiar conditions it presents: great incidence of sicklemic individuals (assuming as the index an arbitrary average of 5%, among the

world population there would be 6 millions of sicklemic individuals), living under the most varying economical and social conditions and interbreeding with elements of other ethniae. It is suggested that in Brazil the cases of sicklemia and falciform anemia in individuals, whose physical features are not those which are peculiar to the negroid ethnical group or to their crossbreeds, should be accompanied by investigation of sicklemia and by anthropological study of their ascendants and descendants, as negroes are spread practically over the whole coountry and it may be said that 40% of the population have, among their ascendants, individuals of negro ethnia. This fact is accounted for by the various evolution cycles of Brazilian economy (mining, cane sugar, coffee, cacao etc.) to which a great support was given by slave's work. Now there is a larger concentration of negroid individuals and their cross-breeds in the State of Minas Gerais and on the littoral of the States of Pará, Maranhão, Pernambuco, Alagôas, Bahia, Rio de Janeiro, Federal District and São Paulo. In consequence of the emancipation of slaves and of the precarious life conditions of country-people and rural workers, a real exodus took place towards the capitals and populous centres.

The possibility of appliance of sicklemia tests to jurisprudence, anthropology and ethnography is to be emphazised.

The sicklization phenomenon of the red blood corpuscle is practically confined to individuals of negroid etnia and to their cross-breeds, the hereditary morphologic change of the red blood cell showing the largest incidence in man. Indeed, according to Luiz Cincinato Bello the population of individuals of negroid ethnia is of 125.431.000 of whom 20.431.000 are distributed over America and, taking as index the arbitrary average of 5%, there are more than 6 millions of sicklemic individuals. Consequently, in paternity problems, as reminded by Ogden, and for individual identification this test may be utilized as an additional support for the investigation of blood groups and finger-prints. In countries with a negroid population or containing a great percentage of negroids and their cross-breeds the investigation of sicklemia and its entry on identification cards would be of great practical value. For the same purpose, also the investigation of ovalocytosis may be accepted.

The investigation of the index of sicklemic individuals connected with the determination of the frequency distribution of agglutinogens and with other anthropological methods may contribute to the study of various problems in anthropology and ethnography (migration, racial groups, miscegenation, interrelationship of ethnic groups etc.).

It is suggested that such investigations should be made in the following localities and ethnic groups which present optimum conditions for the performance:

1) Dutch Guiana (Bush Negroes of Surinam etc.);
2) Jamaica;
3) Haiti;
4) African ethnic groups: Semites and Hamites; Bantu and Sudanese; Hottentots and Bushmen;
5) Ethnic groups without any micisgenation with Negroes (aborigines of America, Hindus, Malays etc.);
6) Group of Oriental Negroes;
7) Brazilian regions which received remarkable quantity of Bantus and Sudanese during slave trade.

BIBLIOGRAFIA

1 — Herrick, J. B.
1910. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch. Int. Med., 6 : 517.

2 — Washburn, R. E.
1911. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood-corpuscles in a case of severe anemia. Virginia Medical Semi-monthly, 15 : 490 (resumo no J.A. M.A., 56 : 699).

3 — Cook, J. E. e Meyer, J.
1915. Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cells and chronic legs ulcers. Arch. Int. Med., 16 : 644.

4 — Emmel, V. E.
1915. A study of erythrocytes in a case of severe anemia with sickle shaped red blood corpuscles. Arch. Int. Med., 20 : 586.

5 — Sydenstricker, V. P., Mulherin, W. A. e Houseal, R. W.
1923. Sickle cell anemia. Report of two cases in children with necropsy in one case. Am. J. Dis. Child., 26 : 132.

6 — Sydenstricker, V. P.
1924. Further observations on sickle-cell anemia. J. A. M. A., 83 : 12.

7 — Huck, J. G.
1923. Sickle cell anemia. Bull. Johns Hopkins Hosp., 34 : 335.

8 — Taliaferro, W. H. e Huck. J. G.
1923. The inheritance of sickle-cell anemia in man. Genetics, 8 : 594.

9 — Scriver, J. B. e Waugh, T. R.
1930. Studies on a case of sickle-cell anemia. Canadian M.A.J., 23 : 375.

10 — Hansen-Pruss, O. C.
1936. Experimental studies of the sickling of red blood cells. J. Lab. & Clin. Med., 22 : 311.

11 — Shermann, I. J.
1940. The sickling phenomenon with special reference to the differenciation of sickle cell anemia from the sickle cell trait. Bull. Johns Hopkins Hosp., 67 : 309.

12 — Beck, J. . e Hertz, C. S.
1935. Standardizing sickle cell method and evidence of sickle cell trait. Am. J. Clin. Path., 5 : 325.

13 — Gillespie, E. B. e Hahn, E. V.
1927. Sickle cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. Arch. Int. Med., 39 : 233.

14 — Diggs, L. W. e Ching, R. E.
1934. Pathology of sickle cell anemia. South. Med. J., 27 : 839.

15 — Herskovits, M. J.
1942. O Negro do Novo Mundo (Tema para pesquisa cientifica). Vida Intelectual nos Estados Unidos, 1 : 205.

16 — Ramos, A.
1937. As Culturas Negras do Novo Mundo, Rio, pg. 102.

17 — Cooley, T. B. e Lee, P.
1926. Sickle cell phenomenon. Am. J. Dis. Child., 32 : 334.

18 — Miyamoto, K. e Korb, J. H.
1927. Meniscocytosis (latent sickle cell anemia); its incidence in St. Louis. South. Med. J., 20 : 912.

19 — Josephs, H.
1927. Sickle cell anemia. Bull. Johns Hopkins Hosp., 40 : 77.

20 — Smith. Jr, J. H.
1928. Sickle cell anemia. M. Clin. of North Am., 11 : 1171.

21 — Wollstein, M. e Kreidel, K.V.
1928. Sickle cell anemia. Am. J. Dis. Child., 36 : 998.

22 — Dolgopol, V. B. e Stitt, R. H.
1929. The sickle cell phenomenon in tuberculosis patients. The Am. Rev. Tub., 19 : 454.

23 — Levy, J.
1929. Sicklemia. Ann. Int. Med., 3 : 47.

24 — Graham, G. S. e McCarty, S. H.
1930. Sickle cell (Meniscocytic) anemia. South. M. J., 23 : 598.

25 — Brandau, G. M.
1930. Incidence of the sickle-cell trait in industrian workers. Am. J. Med. Sti., 180 : 813.

26 — Diggs, L. W., Ahmann, C. F. e Babb, J.
1933. The incidence and significance of sickle cell trait. Ann. Int. Med., 7 : 169.

27 — Ahmann, C. F.
1933. The incidence and significance of sickle cell trait. Ann. Int. Med., 7 : 769.

28 — de Castro, A. S.
1934. A anemia de hematias falciformes. J. de Pediatria, 1 : 427.

29 — Killingsworth, W. P. e Wallace, S. A.
1936. Sicklemia in Southwest. South. M. J., 29 : 941.

30 — Cardoso, W. W.
1937. Immunologic studies of sickle-cell anemia. Arch. Int. Med., 60 : 623.

31 — Johnson, F. B. e Townsend, E. W.
1937. Thirty cases of sickle cell anemia. South. Med. & Surg., 99 : 377.

32 — Chediak, M., Calderin, J. C. e Pedro y Vargas, G.
1939. Anemia e hematias falciformes. Contribuicion a su estudio en Cuba. Arch. de Med. Int. (Cuba), 5 : 313.

33 — Tomlinson, W. J.
1941. Studies of sicklemia blood with a new method for its rapid diagnosis. Am. J. of Clin. Path., 11 : 835.

34 — de Mendonça, J. M.
1942 e 944 — Meniscocitemia. Sua frequencia no Brasil. Brasil Medico, 56 : 382 e Arquivos Instit. Biol. Exército, 5 : 83.

35 — Mera, B.
1943. Preliminares del estudio de la meniscocitemia en Colombia, Rev. Facultad de Med. (Bogotá), 11 : 669 e Bol. Of. San. Panameri., 22 : 680.

36 — Ogden, M. A.
1944. Sickle cell anemia in the white race, with report of cases in two families. Arch. Int. Med., 71 : 164.

37 — Evans, W. R.
1944. The sickling phenomenon in the blood of West African Natives. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 37 : 281.

38 — Russell, H. e Taylor, C. J.. S. O.
1932. A case of sickle-cell anemia. West African Med. J., 5 : 68.

39 — Smith, E. C.
1934. Postmortem report on a case of sickle-cell anemia. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 28 : 209.

40 — Smith, E. C.
1933. Sickle cell anemia. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 27 : 201.

41 — da Silva, E. M.
1945. Contribuição ao estudo das doenças hereditarias (em publicação).

42 — Bello, L. C.
1932. Los Negros en Africa y America, Barcelona, pg. 22.

43 — Hirszfeld, L. e Hirszfeld, H.
1919. Serological differences between the blood of different races. Lancet, 197 : 675.

44 — Wiener, A. S.
1943. Blood groups and transfusion, Baltimore, pg. 330.

45 — Rodrigues, N.
1900. L'animisme fétichiste des négres de Bahia, Bahia, pg. 3.

46 — Ramos, A.
1943. Introdução á Antropologia Brasileira, Rio, pg. 294.

47 — Herskovits, M.
1936. The significance of West Africa for Negro Research. The J. of Negro History, 21 : 15.

Fig. 1 — Sangue a fresco (Método de Emmel). Diversas fases de evolução do drepanocito. x 370. Miguel Cezar, fot. The sickling phenomenon in sealed moist preparation of blood (Emmel's method).

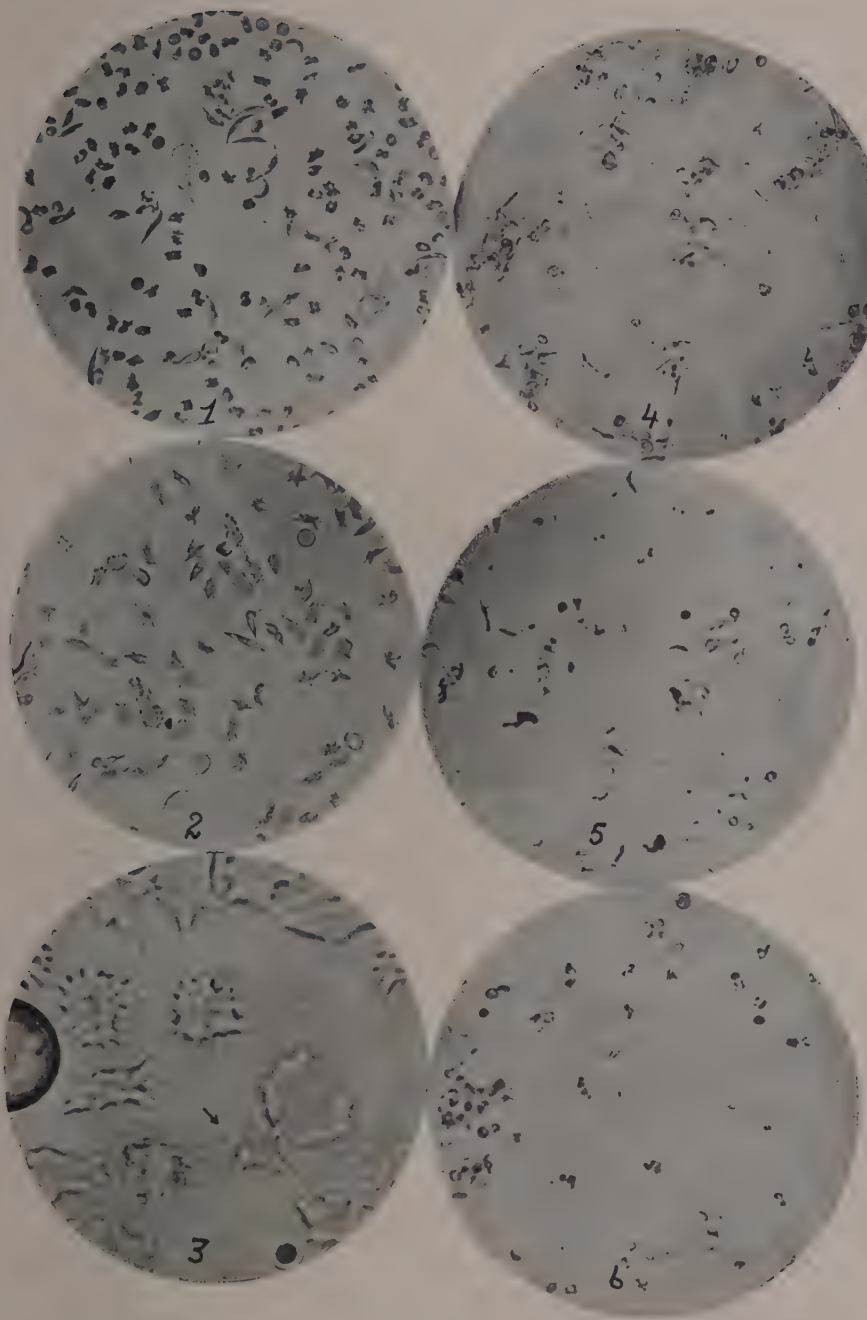
Fig. 2 — Sangue a fresco (Método de Emmel). Diversas fases do fenômeno de siclização da hemátia. x 480. Miguel Cezar, fot. Red corpuscles in several phases of sickling. (Emmel's method).

Fig. 3 — Sangue a fresco (Método de Emmel). Primeiros estádios de evolução do drepanocito. Observa-se, assinalada por seta, uma hemátia em siclização parasitada por esquizonte de *P. vivax* x 1200. Miguel Cezar, fot. First phases of the sickling phenomenon. One red corpuscle in inicial phase of sicklisation is parasitized by *Plasmodium vivax*. (Emmel's method).

Fig. 4 — Macerado de baço, identificando-se várias formas de evolução do drepanocito. Material com 26 anos de conservação em solução a 5% de formol. x 300. J. R. Fontes, fot. Sickling phenomen in splenic tissue fixed in formalin with 26 fears of conservation. (Maceration method).

Fig. 5 — Macerado dé baço conservado há 18 anos no D.P. do Instituto Oswaldo Cruz, observando-se várias fases de evolução do drepanocito. x 300. J. R. Fontes, fot. Sickling phenomenon of the hematia in fixed tissue with 18 years of conservation. (Maceration of splenic tissue).

Fig. 6 — Macerado de baço de paciente com sangue apresentando intensa poiquilocitose. A falta das formas inetrmediárias de evolução do drepanocito afasta qualquer dúvida de diagnóstico. x 300. J. R. Fontes, fot. Maceration of splenic tissue fixed in formalin. Severe poikilocytosis is observed, but the caracteristic morphologic phases of sickling are absent.


1
4
2
5
3
6

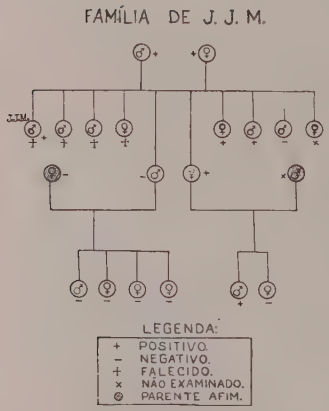


Figura 7.

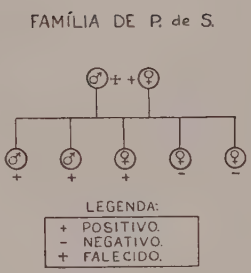


Figura 8.

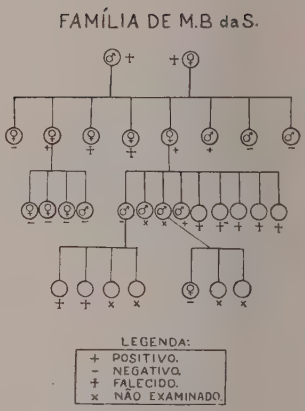


Figura 9.

Figs. 7, 8 e 9 — "Pedigrees" de famílias, observando-se a transmissão hereditária da siclemia. Em uma destas famílias (J. J. M.) foi verificado um caso fatal de anemia falciforme. Pedigrees of three sicklemic families. One fatal case of sickle-cell anemia was observed (J. J. M.).

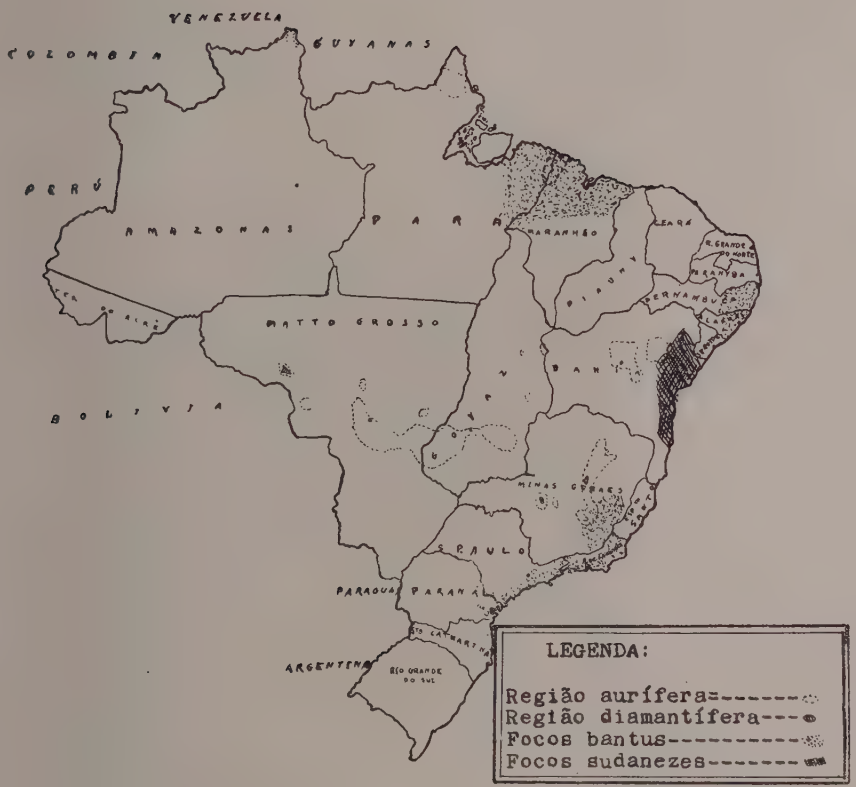


Fig. 10 — Pontos de entrada de escravos africanos e antigas zonas de mineração no Brasil Colonial (Mapa adaptado de A. Ramos e F. Jaguaribe de Matos — "Introdução à Antropologia Brasileira" por A. Ramos e "História Econômica do Brasil" por Roberto Simonsen). Brazilian Chart with the principal points of the African slave trade and zones of mining in Colonial epoch.

Contribuição para o tratamento da lepra

Ensaios terapêuticos com as "Leprolinas Souza-Araujo" numeros 1 e 5, pelas vias intravenosa e intradérmica. (*)

por

José Mariano

Diretor da Colônia Santa Fé, Três Corações — Minas Gerais.

(Com 6 figuras no texto)

Na ACTA MEDICA de Outubro-Dezembro de 1943 (Volume 11) e nas MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ, de fevereiro de 1944, (Tomo 40, fascículo 1), publicámos dois estudos sôbre o emprêgo das "Leprolinas Souza-Araújo", por via intradérmica, comparativamente com o da Lepromina.

Neste trabalho relataremos os primeiros resultados obtidos, após 18 meses de experiências, com as "Leprolinas Souza-Araújo", números 1 e 5, no tratamento de hansenianos internados na COLÔNIA SANTA FÉ.

I

Grupo de leprosos tratados com a "Leprolina S. A." N.º 1 (**)

Caso 1 — F. B. C., brasileiro, branco, com 35 anos de idade, casado, trabalhador rural, ficha de internamento n.º 259. Sua forma clinica era L2 — N1, com infiltração da face, nádegas, coxas e lepromas nos joelhos. A sua lepromina-reação foi *negativa*.

MARCHA DO TRATAMENTO — Neste paciente fizemos duas séries de injeções intravenosas, a primeira de 25 injeções de 0,1cc., iniciada em 27-9-43 e terminada em 25-1-44, intervaladas de 4 dias no mínimo. Após cada injeção o paciente tinha febre (até 38º C.) e queixava-se de mal-estar e ostealgias generalizadas.

(*) Trabalho lido na Academia Nacional de Medicina, em 19 de abril de 1945, pelo Academico Dr. H. C. de Souza-Araujo.

(**) A "Leprolina S. A." n.º 1 é preparada pelo seu descobridor com cultura dum bacilo a.a.r. que isolou da Lepra humana (amostra "José").

* Recebido para publicação a 10 de abril de 1945.

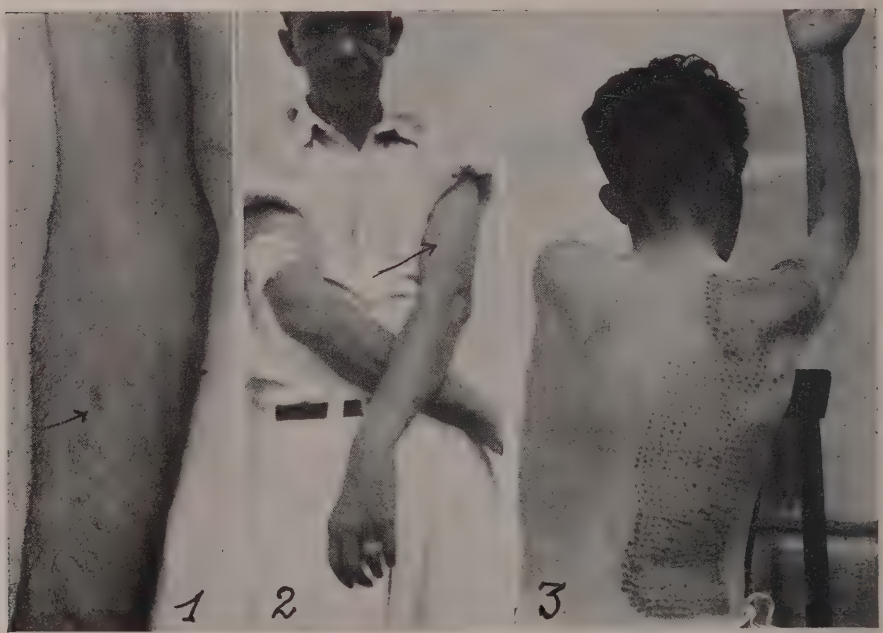
Na segunda série, de 28 injeções intravenosas de 0,2cc., começada em 29-1-44 e terminada em 23-1-45, o enfermo acusou os mesmos sintomas acima, culminando numa reação mais forte (40° C.) em 25-5-44. Neste segundo período fizemos-lhe 12 infiltrações intradérmicas de 1cc. do antigeno nas lesões lepromatosas das nadegas e coxas, supurando estas últimas, 17 dias após a aplicação.

RESULTADO — Neste paciente atualmente notamos melhoras acentuadas em seu estado geral, bem como o apergaminhamento da pele nas áreas de infiltração.

Baciloscopia:

No inicio : 27-IX-43	Atualmente : 1-III-45
Muco +++	Muco — Negativo
Lóbulo +	Lóbulo — Negativo
I. S. 40	I. S. 80

Após o tratamento foi repetida a lepromino-reação, com resultado positivo.



Caso 2 — A. C. brasileiro, branco, com 30 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.° 1.475. Sua forma clínica era tuberculoide cutâneo-nervosa, com lepromino-reação *positiva* antes do tratamento. Apresentava

lesões eritematosas elevadas na fronte, face e pescoço; pequenas lesões eritemato-escamosas circinadas esparsas e em pequeno número no torax, assim como no cotovelo esquerdo e seguindo o trajeto cubital dêste lado; extensa lesão eritemato-papuloide tomando tôda a nádega esquerda.

MARCHA DO TRATAMENTO — Fizemos neste paciente 38 injeções intravenosas de 0,1cc. de Leprolina e 32 infiltrações de 4cc., a partir de 2-5-44, até 23-3-45, intercaladamente de 4-4 dias. Após as injeções apresentava reação febril (38° C), o que não acontecia após as infiltrações intradérmicas nas máculas.

RESULTADO — Neste enfêrmo constatamos que as manchas perderam o aspecto reacional, tornando-se planas e sem o eritema marginal.

Baciloscopia:

No inicio: 2-V-44 (*)	Atualmente: 26-II-45
Muco — Negativo	Muco — Negativo
Mancha — Bacilos fragmentados	Mancha — Negativa
I. S. 75	I. S. 44

(*) A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi fortemente *positiva*. Paciente em reação.

Caso 3 — B.S.A. brasileiro, branco, com 27 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.° 1.077. Sua forma clínica era tuberculoide cutâneo-nervosa, com lepromino reação *positiva* antes do tratamento. Apresentava face eritematosa, máculas eritematosas extensas nos braços, antebraços, assim como nas nádegas e coxas.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 27-9-43, fizemos neste paciente 3 séries de injeções intravenosas e 2 de infiltrações intradérmicas de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 15 de 0,1cc.; 60 de 0,2cc. e 10 de 0,3cc., alternadamente, conforme as reações que apresentava o enfêrmo. Os intervalos foram de 4 dias em média. As infiltrações foram 20 de 1cc. e 10 de 4cc. nas lesões tegumentares acima.

RESULTADO — Êste enfêrmo tem suportado bem a medicação, sem surtos de reação febril. As lesões eritematosas tornaram-se discrômicas após um surto de descamação furfurácea. Após o uso da medicação acima, fizemos uma biopsia de uma mancha da nádega direita e enviamos á seção de Anátomo-patologia do Serviço de Profilaxia da Lepra, que nos enviou o seguinte laudo: "Mancha incaracteristica, talvez assim tornada em conseqüência de modificações terapêuticas, como fazem supor as irregularidades morfológicas constatadas, sobretudo a esclerodérmica. Parece ter havido infiltrado tuberculoide,

a se julgar pela prodominância de elementos epitelióides nos pequenos fócos ainda inflamatórios". B. Horizonte, 5-2-45. a) Yvon R. Vieira, Anátomo-patologista.

Baciloscopia:

No inicio : 27-IX-43	Atualmente : 6-II-45
Muco — Negativo	Muco — Negativo
Mancha — Negativa	Mancha — Negativa
I. S. 5	I. S. 5

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *fortemente positiva*.

Caso 4 — O. P. R., brasileiro, branco, com 30 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.º 1.171. Sua forma clínica era L3-N1, com fáceis eritematosa, infiltração da fronte e lóbulos das orelhas onde se notam pequenos nódulos. Infiltração difusa das faces anterior e posterior do torax. Pele das nádegas, coxas e pernas infiltrada. Anestesia térmica ao longo dos trajetos cubitais. Lepromino-reação *negativa*.

Marcha do tratamento — A partir de 27-9-43, fizemos neste enfêrmo 3 séries de injeções intravenosas e 2 séries de infiltrações intradérmicas, de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 10 de 0,1cc., 22 de 0,2cc., 63 de 0,4cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. Os intervalos entre as doses do antígeno foram de 4 dias, em média. As infiltrações foram: 10 de 1cc. e 34 de 5cc., nas lesões lepromatosas já descritas. Após as injeções apresentava reação febril (38º C.) e sensação de "fogo" pelo corpo, fenômenos que não observava durante o emprêgo das infiltrações.

Resultado — Sendo portador de nódulos e infiltração difusa, aquêles supuraram e esta apresenta uma regressão apreciável, após a série do antigeno. Retiramos uma biopsia de lesão infiltrada da face posterior do braço direito e enviamos á seção de Anátomo-patologia do Instituto Oswaldo Cruz, para exame histológico. O laudo que nos foi fornecido é o que se segue:

INSTITUTO OSWALDO CRUZ — SEÇÃO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Número: P. C. 12.976. Data: 25-4-945.

Nome do doente: O. P. R.

Médico: Dr. José Mariano.

Por intermédio de: Colônia Santa Fé, M. Gerais.

Natureza e origem do tecido: Biopsia da lesão infiltrativa difusa da face posterior do braço direito.

Observação: Ficha 1.171 — Forma clínica L3-N1.

Resultado do exame anátomo-patológico: Epiderme sem alterações; infiltração de células inflamatórias (linfocitos e macrofagos) no derma papilar, formando aglomerados celulares densos e discontinuos.

Pesquiza de b.a.a. resistentes em cortes histologicos, positiva.

Diagnóstico: Lepra lepromatosa.

A. Penna de Azevedo. Chefe da Sc. A. P.

Baciloscopia:

No inicio : 27-IX-43	Atualmente : 20-III-45
Muco ++ e bacilos fragmentados	Muco +
Lóbulo +++	Lóbulo + e bacilo fragmentado.
I. S. 20	I. S. 15

A lepromino-reação, praticada na face anterior do braço esquerdo, após o tratamento, foi *positiva* (vide figura 2).

Caso 5 — A. B. brasileiro, branco, com 23 anos de idade, solteiro, lavrador, ficha de internamento n.º 1.243. Sua forma clínica era L2-N1, com rarefação da cauda dos supercilios, rosto vultoso. Pele das coxas e pernas recobertas de nódulos. Anestesia térmica no cotovelo esquerdo e amiotrofia discreta hipotenar, do mesmo lado. Lepromino-reação *negativa*.

Marcha do tratamento — A partir de 27-9-43, fizemos neste enfêrmo 2 séries de injeções intravenosas e 1 série de infiltrações intradérmicas, de Leprolina, terminando em 1-3-45. As doses foram: 31 de 0,1cc. e 24 de 0,3cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. Os intervalos entre as doses do antígeno foram de 4 dias em média. As infiltrações foram 12 de 2cc., nas lesões lepromatosas anteriormente descritas. Após as injeções apresentava reação febril (39° C.).

Resultado — Êste enfêrmo apresenta sensiveis melhoras em seu estado geral.

Baciloscopia:	
No inicio : 27-IX-43	Atualmente : 6-2-45
Muco ++ bacilo fragmentado	Muco ++
Lóbulo ++	Lóbulo +
I. S. 10	I. S. 20

A lepromino-reação feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 6 — J. S. brasileiro, branco, com 36 anos de idade, solteiro, ferroviário, ficha de internamento n.° 810. Forma clínica L2-N1, com lepromino reação *negativa*. Apresentava rosto e pavilhões auditivos infiltrados. Infiltração generalizada do tronco, mãos, nádegas e coxas. Anestesía térmica na face interna do cotovelo esquerdo.

Marcha do tratamento — Fizemos neste paciente 5 séries de injeções intravenosas de Leprolina, a partir de 4-XI-43, até 20-3-45, obedecendo à seguinte seriação: 5 de 0,1cc., 5 de 0,2cc., 5 de 0,3cc., 5 de 0,5cc. e 55 de 1cc. A medicação foi usada de 4-4 dias, em média. Êste paciente não sofre nenhuma reação após as injeções e até ao momento foi o que suportou as maiores doses de Leprolina, por via intravenosa.

Resultado — Êste enfêrmo apresenta melhoras em seu estado geral, bem como nas áreas de infiltração onde notamos uma regressão apreciável. Retiramos uma biopsia de lesão infiltrada do joelho esquerdo e enviamos à Seção de Anátomo-patologia do Instituto Oswaldo Cruz, para exame histológico. O laudo que nos foi fornecido é o que se segue:

INSTITUTO OSWALDO CRUZ — SEÇÃO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Número: P. C. 12.975 — Data: 25-4-945.

Nome do doente: J. S.

Médico: Dr. José Mariano.

Por intermédio de: Colônia Santa Fé, M. Gerais.

Natureza e origem de tecido: Biopsia de lesão infiltrativa difusa do joelho direito.

Observações: Ficha 810 — Forma clínica L1-N1.

Resultado do exame anâtomo-patológico: Epiderme mostrando-se bem conservada; grande infiltração no derma, de modo difuso, de células inflamatorias (linfocitos e macrofagos).

Pesquiza de b.a.a. resistentes em cortes histologicos, positiva.

Diagnóstico: Lepra lepromatosa.

A. Penna de Azevedo. Chefe da Sc. A. P.

Baciloscopia:	
No inicio: 4-XI-43	Atualmente: 3-I-45
Muco + bacilo fragmentado.	Muco — Negativo
Lóbulo ++	Lóbulo — Negativo
I. S. 6	I. S. 5

A lepromino-reação, feita após o tratamento foi positiva.

Caso 7 — S. M. O., brasileiro, branco, com 34 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.º 1.075. Sua forma clínica era tuberculóide cutâneo-nervosa, com lepromino-reação *positiva*. Apresentava mancha acrômica na omoplata esquerda. Mancha centro acrômica de bordas eritematosas elevadas na região renal esquerda, nádegas e face anterior das coxas.

Marcha do tratamento — A partir de 27-9-43, fizemos neste paciente 3 séries de injeções intravenosas e 1 de infiltrações intradérmicas de Leprolina, terminando em 7-3-45. As doses foram: 20 de 0,1cc, 10 de 0,2cc. e 20 de 0,5cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. Os intervalos foram de 4-4 dias, em média. As infiltrações foram 15 de 4cc., nas lesões anteriormente descritas. Após as injeções não era acometido de reação febril.

Resultado — As lesões de que era portador se modificaram, tornando-se acrômicas, planas e de bordas esmaecentes. Sendo acometido de epistaxes freqüentes, estas desapareceram no decorrer do uso da medicação.

Baciloscopia:	
No inicio: 27-IX-43	Atualmente: 7-III-45
Muco — Negativo	Muco — Negativo
Mancha — Negativa	Mancha — Negativa
I. S. 5	I. S. 20

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *positiva*.

Caso 8 — J. A. V., brasileiro, branco, com 32 anos de idade, solteiro, funcionário postal, ficha de internamento n.º 1.182. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto eritematoso e infiltrado, principalmente a fronte e pavilhões auditivos; ante braços infiltrados e mãos túmidas; numerosos nódulos de reação leprótica nas coxas e pernas.

Marcha do tratamento — A partir de 27-9-43, fizemos neste enfêrmo 4 injeções de 0,1cc., de Leprolina, intravenosamente. Tendo sido acometido de surto febril (41.º C.), que se prolongou por mais de 30 dias, o paciente não continuou o uso da medicação.

Caso 9 — G. P., brasileiro, branco, com 21 anos de idade, solteiro, ginasiano, ficha de internamento n.º 1.233. Sua forma clínica era L1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava nariz túmido. Mancha acrômica de borda esmaecente ao redor da mama esquerda. Infiltração difusa das nádegas.

Marcha do tratamento — A partir de 27-9-43, fizemos neste paciente 2 séries de injeções intravenosas e 2 de infiltrações intradérmicas de Leprolina, interrompidas em 1-XII-44, pelo próprio enfêrmo, que desistiu de prosseguir o uso do medicamento. As doses foram: 5 de 0,1cc., e 9 de 0,2cc., intercaladamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente e guardando um intervalo médio de 4 dias entre cada dose. As infiltrações foram: 40 de 1cc. e 16 de 3 cc. Ao fazer uso das injeções era acometido de surto febril (38º C.) e sensação de "frio no sangue".

Caso 10 — D. P., brasileiro, pardo, com 38 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.º 1.256. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava lepromas e nódulos na face e pavilhões auditivos; nódulos nos braços, antebraços, coxas e pernas; anestesia térmica nos trajetos cubitais de ambos lados.

Marcha do tratamento — A partir de 18-8-44, fizemos neste enfêrmo 36 injeções intravenosas de Leprolina, de 0,2cc. cada, até 6-2-45.

Os intervalos entre as injeções foram de 4 dias em média.

Após o uso da décima injeção foi acometido de surto de reação leprótica, caracterizado pela febre (39º C.) e numerosos nódulos. Êste acidente não privou o enfêrmo de prosseguir no uso da medicação.

RESULTADO — Sofrendo de epistaxes freqüentes estas cederam após o emprêgo do antigeno. Constatamos o adelgaçamento da pele das mãos e das coxas.

Baciloscopia:	
No inicio : 18-8-44	Atualmente : 6-II-45
Muco ++	Muco ++
Lóbulo ++ bacilo fragmentado	Lóbulo ++
I. S. 20,5	I. S. 50

A lepromino-reação feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 11 — E. F. R., brasileiro, branco, com 32 anos de idade, casado, vigia, ficha de internamento n.º 1.755. Sua forma clínica era tuberculoide cutâneo-nervosa, com lepromino-reação *positiva*. Apresentava lesões circinadas hiperpigmentadas, de bordas elevadas, na face, e fronte. Lesões idênticas às da face, circinadas, com descamação furfurácea nas bordas, situadas nos antebraços, tórax e pernas.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 15-XI-44, fizemos neste enfêrmo 2 séries de injeções intravenosas de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 17 de 0,2cc. e 13 de 1cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. Após as injeções sentia calafrios e reação febril (38º C.).

RESULTADO — As lesões circinadas apresentam-se de bordas esmaecentes, discrômicas e planas; tendo as bordas a princípio escamosas, sobrevindo uma descamação furfurácea.

Baciloscopia:	
No inicio : 15-XI-44	Atualmente : 9-I-45
Muco — Negativo	Muco — Negativo
Mancha — Negativa	Mancha — Negativa
I. S. 10,5	I. S. 7

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *fortemente positiva*.

Caso 12 — J. R. C. F., brasileiro, branco, com 41 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.º 861. Sua forma clínica era L1-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresenta fronte ligeiramente infiltrada; infiltração dos pavilhões auditivos e cotovelo esquerdo, onde há anestesia térmica.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 26-8-44, fizemos neste enfêrmo 1 série de injeções intravenosas de Leprolina, num total de 47 doses de 0,3cc, com intervalo médio entre cada aplicação de 4 dias. Não sentia nenhuma reação após as injeções.

Resultado — Êste enfêrmo apresenta melhora muito acentuada em seu estado geral, tendo engordado 16 quilos. A pele das áreas de infiltração apresenta-se apergaminhada após o uso do antígeno.

Baciloscopia:	
No inicio : 26-VIII-44	Atualmente : 8-III-45
Muco — Negativo	Muco — Negativo
Lóbulo ++ bacilo fragmentado	Lóbulo — Negativo
I. S. 12,5	I. S. 12

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 13 —A. C. C., brasileira, branca, com 35 anos de idade, viúva, doméstica, ficha de internamento n.º 497. Sua forma clínica era L3-N2, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rarefação dos supercilios; infiltração difusa da face, lóbulos das orelhas e antebraços; infiltração das coxas; pequenos nódulos nas pernas; amiotrofia hipotênar bilateral, com início de garra na mão direita; ulcera perfurante plantar; anestesia térmica ao longo do cubital direito e joelhos.

Marcha do tratamento — A partir de 21-7-44, fizemos nesta enfêrma 3 séries de injeções intravenosas, de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 10 de 0,1cc., 10 de 0,2cc. e 32 de 1cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava a paciente. O intervalo entre as várias doses foi de 4 dias em média. Sòmente foi acometida de surto febril (39º C.), ao receber as 3.ª, 7.ª e 10.ª injeções.

Resutado — Esta paciente apresenta regressão das áreas de infiltração dos antebraços e reabsorção dos nódulos das pernas.

Baciloscopia:	
No inicio : 21-VII-44	Atualmente : 7-III-45
Muco + ⊕ ⊕ ⊕	Muco + ⊕
Lóbulo + ⊕	Lóbulo — Negativo
I. S. 15	I. S. 20

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 14 — V. S., brasileira, branca, com 32 anos de idade, casada, doméstica, ficha de internamento n.º 576. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino reação *negativa*. Apresentava rosto infiltrado e eritematoso, com queda da cauda dos supercilios; infiltração dos pavilhões auditivos; infiltração dos joelhos onde se nota massa lepromatosa e numerosos nódulos nas pernas.

Marcha do tratamento — A partir de 21-7-44, fizemos nesta enfêrma 3 séries de injeções intravenosas, de Leprolina, terminando em 20-3-45.

As doses foram: 10 de 0,1cc., 10 de 0,2cc. e 16 de 1cc., alternadamente, às vezes, de acôrdo com as reações que apresentava a paciente. O intervalo entre às várias doses foi de 4 dias em média. A enfêrma era acometida de ligeira reação febril (37,5° C.) no dia da injeção.

RESULTADO — Sendo portadora de nódulos nas pernas, êstes regrediram, deixando um *reliquat* hipercrômico. A pele da face, de eritematosa, se tornou clara e sem infiltração.

Baciloscopia:

No inicio : 21-VII-44	Atualmente : 7-III-45
Muco ++	Muco +
Lóbulo ++ bacilo fragmentado	Lóbulo — Negativo
I. S. 10	I. S. 14

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 15 — M. J. R., brasileira, branca, com 28 anos de idade, casada, doméstica, ficha de internamento n.° 420. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava queda dos supercílios placa lepromatosa na fronte, nódulos nos pavilhões auditivos, braços, coxas e pernas e anestesía térmica nos trajetos cubitais.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 30-8-44, fizemos nesta enfêrma 3 séries de injeções intravenosas, de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 10 de 0,1cc., 10 de 0,2cc. e 19 de 1cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava a paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média. A paciente sentia calafrios e mal-estar, ao usar a medicação.

RESULTADO — A paciente acusa melhoras em seu estado geral. Já se notam diminuição da infiltração lepromatosa da face e reabsorção dos nódulos dos pavilhões auditivos e braços.

Baciloscopia:

No inicio : 30-8-44	Atualmente : 7-III-45
Muco ++	Muco + bacilo fragmentado
Lóbulo ++	Lóbulo +
I. S. 4	I. S. 8

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 16 — M. D. J., brasileira, branca, com 38 anos de idade, casada, doméstica, ficha de internamento n.° 792. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto infiltrado e eritematoso; rarefação da cauda das supercílios, numerosos tuberculos nos cotovelos, ante-

braços e pernas, sendo que nas pernas de tamanho diminuto, massas lepromatosas nas coxas e nádegas e ligeira hipoestesia térmica no dorso da mão direita.

Marcha do tratamento — A partir de 19-8-44, fizemos nesta enfêrma 2 séries de injeções intravenosas e 1 série de infiltrações intradérmicas, de Leprolina, terminando em 16-3-45. As doses foram: 12 de 0,1cc e 12 de 0,2cc, alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava a paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média. As infiltrações foram 12 de 4cc., nos antebraços, braços, pernas e coxas. Não era acometida de reação febril quando usava a medicação e sòmente se queixava de mal-estar e náuseas, às vezes.

Resultado — Nos tubérculos do antebraço esquerdo notamos a reabsorção dos mesmos, com o aparecimento de numerosas e pequenas máculas acrômicas circulares, com apergaminhamento da pele. Os tubérculos do antebraço direito supuraram. No momento a paciente apresenta reação local na séde da infiltração intradérmica do braço esquerdo onde verificamos formação de eritema difuso e aparecimento de micro-pápulas, que supuraram 30 dias após o uso da medicação *in loco*. A mesma reação observamos nas infiltrações das coxas.

Baciloscopia:

No inicio: 19-VIII-44	Atualmente : 7-III-45
Muco ++ ⊕	Muco + bacilo fragmentado
Lóbulo ++	Lóbulo +
I. S. 19,5	I. S. 32

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 17 — F. P. G., brasileira, parda, com 46 anos de idade, casada, doméstica, ficha de internamento n.º 90. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto difusamente infiltrado; antebraços infiltrados, com nódulos; mãos túmidas; nódulos nas coxas e pernas e anestesia térmica nos trajetos dos cubitais.

Marcha do tratamento — A partir de 19-8-44, fizemos nesta enfêrma 3 séries de injeções intravenosas de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 10 de 0,2cc., 10 de 0,4cc., e 19 de 1cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava a paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média. Ao usar a medicação era acometida de surto febril (40° C.) e sensação de frio. Esta enfêrma apesar do surto de reação leprótica de que sofria e que a impossibilitava de submeter-se a tratamento antileprótico, resolvemos inclui-la na nossa experimentação.

RESULTADO — Constatamos melhoras sensiveis nesta enfêrma. O surto de reação leprótica cedeu. Houve reabsorção dos nódulos. As placas de nódulos de reação leprótica dos antebraços foram reabsorvidas. Não ha mais tumidez das mãos. No momento a paciente queixa-se de neuralgias nos joelhos e pés, que, no entanto, não a privam de se locomover.

Baciloscopia:

No inicio : 19-VIII-44	Atualmente : 7-III-45
Muco +++	Muco + ⊕ ⊕
Lóbulo ++	Lóbulo + bacilo fragmentado
I. S. 110	I. S. 108

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

II

Grupo de leprosos tratados com a "Leprolina S. A." n.º 5 (*)

Caso 18 — W. A. P., brasileiro, branco, com 23 anos de idade, solteiro, lavrador, ficha de internamento n.º 589. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto eritematoso e difusamente infiltrado; nódulos nos braços, antebraços, nádegas; infiltração lepromatosa das coxas; tuberculos nas pernas; anestesia térmica nos trajetos dos cubitais e na face externa das pernas e infiltração difusa no tórax.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 14-X-43, fizemos neste enfêrmo 2 séries de injeções intravenosas e 2 séries de infiltrações intradérmicas, de Leprolina, terminando em 3-1-45. As doses foram: 10 de 0,1cc. e 24 de 0,4cc., alternadamente de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média. As infiltrações foram: 10 de 1cc. e 15 de 4cc., na face posterior do tórax, lado direito. Ao usar a medicação era acometido de cefaléa, calafrio, sem reação febril.

RESULTADO — Acentuadas foram as melhoras dêste enfêrmo. Os lepromas e nódulos foram reabsorvidos, principalmente na face e antebraços. As infiltrações do antigeno após 20 dias começaram a se tornar eritematosas, e, 6 dias após o início do eritema, assumiram o aspecto de micro-pápulas e supuraram em todos os pontos das picadas das infiltrações (vide figura 3). Uma vez tendo se processado a cicatrização, retiramos uma cicatriz residual e enviámos á seção de Anátomo-patologia do Instituto Oswaldo Cruz, para exame histológico. Foi o seguinte o resultado "P. C. 12.723. W. A. P. Bio-

(*) A "Leprolina S. A." n.º 5 foi preparada pelo seu descobridor com cultura de bacilo a.a.r. que isolou de carrapato (*Boophilus microplus*) infectado no leproso Rudan, do Paraná, (Amostra "Rudan").

psia de lesão residual de leprolina. Resultado do exame anátomo-patológico: Nódulo situado no dérma, constituido por infiltração de linfócitos e monócitos, associados à proliferação de fibroblastos. Encontram-se macrófagos vacuolizados. A pesquisa de bactérias, pelos métodos de Gram e Ziehl, resultou negativa. a) *A. Penna de Azevedo,* Dr. Chefe da Sc. A. P."

Retiramos, após, uma biopsia de lesão infiltrada situada pouco acima da região renal esquerda e enviamos à seção de Anátomopatologia do Instituto Oswaldo Cruz, para exame histológico. O laudo que nos foi fornecido é o que se segue:

INSTITUTO OSWALDO CRUZ — SEÇÃO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Número: P. C. 12.977 — Data: 25-4-945.

Nome do doente: W. A. P.

Médico: Dr. José Mariano.

Por intermédio de: Colônia Santa Fé, M. Gerais.

Natureza e origem do tecido: Biopsia de lesão infiltrativa da região lombar esquerda.

Observações: Ficha 589 — Forma clínica L3-N1.

Resultado do exame anátomo-patológico: Epiderme geralmente delgada, com raras projeções papilares; presença no derma, de pronunciada infiltração da células inflamatórias (linfocitos e macrofagos de citoplasma vacuolizado) formando multiplos aglomerados celulares densos, geralmente situados logo abaixo da epiderme.

Pesquiza de b.a.a. resistentes nos cortes histologicos, positiva, com grande número de elementos.

Diagnóstico: Lepra lepromatosa.

A. Penna de Azevedo, Chefe da Sc. A. P.

Baciloscopia:	
No inicio : 14-X-43	Atualmente : 3-I-45
Muco ++ bacilo fragmentado	Muco + Poeiras a.a.r.
Lóbulo +++ bacilo fragmentado	Lóbulo bacilo fragmentado
I. S. 5Q	I. S. 70,5

A lepromino-reação, praticada no terço médio da face anterior do antebraço direito, após o tratamento, foi *fortemente positiva* (vide seta, na figura 3).

Caso 19 — A. B., brasileiro, branco, com 24 anos de idade, solteiro, lavrador, ficha de internamento n.º 313. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa.* Apresentava rosto difusamente infiltrado, com le-

promas nas orelhas; pequenos lepromas nas nádegas e coxas; nódulos nos antebraços e anestesia térmica ao longo do trajeto do cubital direito.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 27-9-43, fizemos neste enfêrmo 2 séries de injeções intravenosas e 1 série de infiltrações intradérmicas, de Leprolina, terminando em 8-1-45. As doses foram: 41 de 0,1cc. e 16 de 1cc, alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses foi de 4 dias em média. As infiltrações foram 6 de 1cc. nos antebraços e nádegas. Após cada injeção o paciente apresentava reação febril (39° C.) e calafrios.

Após a oitava injeção, foi acometido de neuralgias nos tornozelos, trajetos dos cubitais e aparecimento de nódulos reacionários na face. Durante o surto de neuralgia a reação febril atingia a 41° C.

RESULTADO — Constatamos a regressão da infiltração da face, antebraços e coxas.

Baciloscopia:	
No inicio : 27-IX-43	Atualmente : 8-I-45
Muco ++	Muco +
Lóbulo +	Lóbulo +
I. S. 19,5	I. S. 60

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 20 — J. R. S., brasileiro, preto, com 38 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.° 826. Sua forma clínica era L2-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rarefação da cauda dos supercílios; rosto infiltrado; nódulos na fronte; infiltração difusa da parte posterior do torax e antebraços; anestesia térmica no cotovelo direito e trajeto do cubital do mesmo lado.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 4-X-43, fizemos neste enfêrmo 3 séries de injeções intravenosas, de Leprolina, terminando em 20-3-45 e obedecendo à seguinte seriação: 14 de 0,1cc., 24 de 0,2cc. e 30 de 0,3cc, alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média. Após cada injeção surgia febre (40° C.), durante 24 horas.

RESULTADO — O paciente acusa melhoras em seu estado geral; da nossa parte notamos o adelgaçamento da pele da face, dos antebraços e coxas.

Baciloscopia:	
No inicio : 4-X-43	Atualmente : 20-III-45
Muco ++	Muco ++ ⊕
Lóbulo +	Lóbulo + bacilo fragmentado
I. S. 76	I. S. 77

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *fortemente positiva*.

Caso 21 — L. F. A., brasileiro, branco, com 22 anos de idade, solteiro, lavrador, ficha de internamento n.º 872. Sua forma clínica era tuberculóide cutaneo-nervosa, com lepromino-reação *fortemente positiva*. Apresentava mancha eritematosa elevada na fronte; manchas centro acrômicas de bordos elevados, no terço inferior das coxas, face posterior; manchas idênticas às precedentes no terço médio de ambas as pernas e hipoestesia térmica nas manchas.

Marcha do tratamento — A partir de 12-X-43, fizemos neste enfêrmo 2 séries de injeções intravenosas e 2 séries de infiltrações intradérmicas, de Leprolina, terminando em 3-1-45. As doses foram: 17 de 0,1cc. e 13 de 0,2cc., alternadamente de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média. As infiltrações foram: 26 de 3cc. e 10 de 5cc., nas manchas. Após cada injeção o paciente tinha febre de (39° C.).

Resultado — Constatamos melhora em seu estado geral; as manchas que apresentava, cujas bordas eram eritematosas elevadas, se transformaram a princípio em eritema difuso e em seguida se recobriram de discreta formação furfurácea.

Baciloscopia:	
No inicio : 12-X-43	Atualmente : 3-1-45
Muco — Negativo	Muco — Negativo
Mancha — Negativa	Mancha — Negativa
I. S. 4	I. S. 11,5

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *fortemente positiva*.

Caso 22 — S. L., brasileiro, branco, com 26 anos de idade, solteiro, lavrador, ficha de internamento n.º 317. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto difusamente infiltrado, com nódulos; nódulos pelos antebraços; amiotrofia da região hipotênar esquerda; pele das coxas infiltradas e Lepromas na região posterior da perna esquerda.

Marcha do tratamento — A partir de 12-X-43, fizemos neste enfêrmo, 10 injeções de 0,1cc. de Leprolina, intravenosamente, não prosseguindo o uso da medicação devido a surtos febris.

Caso 23 — J. E. S., brasileiro, branco, com 39 anos de idade, casado, motorista, ficha de internamento n.º 1.886. Sua forma clínica era L2-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava ligeira infiltração da face; nódulos disseminados pelo tronco; manchas eritematosas no antebraços; pele das coxas infiltradas e anestesia térmica nos trajetos dos cubitais.

Marcha do tratamento — A partir de 4-X-43, fizemos neste enfêrmo 2 séries de injeções intravenosas e 1 série de infiltrações intradérmicas de

Leprolina, terminando em 5-7-44. As doses foram: 10 de 0,2cc. e 9 de 0,4cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses foi de 4 dias em média. As infiltrações foram 5 de 1cc., nas coxas. Êste enfêrmo não era acometido de reação febril após o uso da medicação, mas, no entanto, sentia malestar. Após a 9.ª injeção intravenosa foi acometido de surto agudo de nevrite, nas mãos e joelhos, tendo ficado acamado pelo espaço de 30 dias.

RESULTADO — Notamos reabsorção dos nódulos do tronco e das areas de infiltração lepromatosa das coxas.

Baciloscopia:	
No inicio: 4-X-43	Atualmente: 5-7-44
Muco ++	Muco — Negativo
Lóbulo +	Lóbulo — Negativo
I. S. 10	I. S. 47,5

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *fortemente positiva.*

Caso 24 — J. M. A., brasileiro, branco, com 38 anos de idade, casado, carreiro, ficha de internamento n.º 1.003. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa.* Apresentava rarefação da cauda dos supercílios; nódulos sôbre o supercílio esquerdo; nódulos no cotovelo direito e dorso da mão esquerda; anestesia térmica nos cotovelos; pequenos nódulos na nádega esquerda; lepromas confluentes no joelho esquerdo e lepromas no terço inferior da perna direita.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 4-X-43, fizemos neste enfêrmo 10 injeções intravenosas de 0,1cc., de Leprolina, com um intervalo médio de 4 dias entre cada aplicação. Ao usar a medicação sentia febre de (39° C). A princípio a reação febril se fazia sentir sòmente no dia em que tomava as injeções; no entanto, após as primeiras 10 injeções, o surto de reação febril se prolongou, com aparecimento de erítema na face e nódulos disseminados por todo o tegumento cutâneo.

RESULTADO — Até o momento não constatamos nenhuma melhora apreciável.

Acha-se acometido de reação sub-febril e observamos a presença de nódulos reacionais esparsos pela face e antebraços. Vai reiniciar novamente o tratamento.

Baciloscopia:	
No inicio: 4-X-43	Atualmente: 3-I-45
Muco ++	Muco ++ ⊕ ⊕
Lóbulo +	Lóbulo +
I. S. 13,5	I. S. 76

A lepromino-reação, feita após o tratamento, fói *negativa.*

Caso 25 — A. D., brasileiro, pardo, com 20 anos de idade, solteiro, diarista, ficha de internamento n.º 1.051. Sua forma clínica de lepra era L2-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto difusamente infiltrado; placas de infiltração na parte posterior do tórax; infiltração dos membros inferiores; zonas de atrofoderma com anestesia das 3 modalidades nas regiões cubitais de ambos os lados.

Marcha do tratamento — A partir de 17-6-44, fizemos neste enfêrmo 1 série de 25 injeções intravenosas de 0,2cc., com um intervalo médio de 4 dias entre as diversas doses e 2 séries de infiltrações intradérmicas, de Leprolina, terminando em 20-3-45. As infiltrações foram: 5 de 1cc. e 9 de 4cc., nas coxas e antebraços. Não sentia nenhuma reação após a injeção por via intravenosa. Após 20 dias da última infiltração intradérmica do antebraço, a zona infiltrada com a medicação, em ambos antebraços, tornou-se eritematosa em toda sua extensão, com aparecimento de "micro-pápulas", no local de cada picada da infiltração, iniciando-se em seguida um processo de supuração, insulado pois não houve intercomunicação entre as diversas picadas da infiltração (vida figura 4). Após 30 dias desta ocorrência, houve cicatrização total, com um "reliquat" hiperpigmentado, no local das picadas, semelhante a um "sinal de plancha".

Resultado — Êste paciente apresenta reabsorção quase total da infiltração da face e da parte posterior do tórax. Retiramos uma biopsia de lesão infiltrada da nádega esquerda e enviamos à seção de Anátomo-patologia do Instituto Oswaldo Cruz, para exame histológico.

O laudo que nos foi fornecido é o que se segue:

INSTITUTO OSWALDO CRUZ — SEÇÃO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Número: P. C. 12.978 — Data: 25-4-945.

Nome do doente: A. D.

Médico: Dr. José Mariano.

Por intermédio de: Colônia Santa Fé, M. Gerais.

Natureza e origem do tecido: Biopsia de lesão infiltrativa difusa da nadega esquerda.

Observações: Ficha 1.051 — Forma clínica L2-N1.

Resultado do exame anátomo-patológico: Epiderme pouco espessada; infiltração de células inflamatórias (linfocitos e macrofagos) no derma, formando multiplos aglomerados celulares densos.

Pesquisa de bacilos a.a. resistentes em cortes histologicos, positiva.

Diagnostico: Lepra lepromatosa — (a) *A. Penna de Azevedo*. Chefe da Secção de Anatomia Patológica.

Baciloscopia:

No inicio : 17-6-44	Atualmente : 20-3-45
Muco ++ ⊕	Muco ++ ⊕
Lóbulo +	Lóbulo +
I. S. 14	I. S. 20

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *positiva* (vide fig. 5).

Caso 26 — S. P. B., brasileiro, pardo, com 42 anos de idade, casado, comerciário, ficha de internamento n.º 276. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino- reação *negativa*. Apresentava rosto difusamente infiltrado, com queda dos supercílios; nódulos nos braços e antebraços e dorso das mãos. Infiltração lepromatosa das coxas onde se notam lepromas miliares. Anestesia térmica nos cotovelos e trajetos dos cubitais.

Marcha do tratamento — A partir de 14-X-43, fizemos neste enfêrmo 6 injeções de 0,1cc. de Leprolina, intravenosamente. No dia da injeção sentia cefaléa, dôres pelo corpo e reação febril (38º C.). Após o uso da 6.ª injeção foi acometido de surto febril de reação leprótica caracterizada pelo aparecimento de nódulos generalizados por todo o corpo. Os nódulos localizados nos antebraços e dorso das mãos, supuraram durante o surto de reação leprótica. Em dezembro de 1944 recomeçou êste enfêrmo novamente o uso do medicamento, tendo feito até 1-3-45, 24 infiltrações intradérmicas de 2cc. cada uma, intervaladas, de 4 dias em média.

Resultado — Além do rompimento dos nódulos, êste enfêrmo apresenta reabsorção da infiltração da face e antebraços.

Baciloscopia:

No inicio : 14-X-43	Atualmente : 1-3-45
Muco ++	Muco ++
Lóbulo +++ bacilo fragmentado	Lóbulo + bacilo fragmentado
I. S. 70	I. S. 98

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 27 — L. A. F., brasileiro, branco, com 38 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.º 929. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto infiltrado, com nódulos de reação leprótica; infiltração dos pavilhões auditivos; nódulos nos antebraços; manchas eritematosas na face posterior do tórax; infiltração das nádegas;

nódulos nas coxas; amiotrofia hipotênar bilateral e anestesia térmica nos trajetos dos cubitais.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 12-X-43, fizemos neste enfêrmo 2 séries de injeções intravenosas, de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 24 de 0,1cc. e 37 de 0,2cc, alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média. Após as injeções não era acometido de reação febril. Durante o uso da medicação notamos o aparecimento de nódulos de reação leprótica, de quando em vez, principalmente na face, o que não o impedia o prosseguimento das injeções.

RESULTADO — Êste enfêrmo acusa melhoras em seu estado geral.

Baciloscopia:

No inicio : 12-X-43	Atualmente : 20-III-45
Muco ++	Muco + bacilo fragmentados.
Lóbulo +	Lóbulo bacilos fragmentados
I. S. 39	I. S. 100

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 28 — A. N. S., brasileiro, branco, com 26 anos de idade, solteiro, lavrador, ficha de internamento n.º 1.026. Sua forma clínica era L2-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto vultoso e eritematoso, com rarefação da cauda dos supercílios; mãos túmidas; duas áreas de infiltração na coxa esquerda; joelhos infiltrados: anestesia térmica na parte anterior da coxa esquerda, e face externa das pernas. Epistaxes freqüentes.

MARCHA DO TRATAMENTO — A partir de 27-9-43, fizemos neste enfêrmo 3 séries de injeções intravenosas, de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 10 de 0,1cc., 10 de 0,2cc. e 61 de 0,4cc, alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média; após o uso das injeções era acometido de surto febril (39º C.) com a duração de 48 horas.

RESULTADO — As epistaxes cederam após o uso da 10.ª injeção. Notámos a reabsorção da infiltração da face, e da coxa.

Baciloscopia:

No inicio : 27-IX-43	Atualmente : 16-III-45
Muco +	Muco +
Lóbulo + ⊕	Lóbulo + bacilo fragmentado
I. S. 10	I. S. 12

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 29 — S. C. L., brasileiro, branco, com 38 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.º 866. Sua forma clínica era L2-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava rosto eritematoso, com rarefação dos supercílios; orelhas volumosas; mamite bilateral; infiltração difusa da pele dos antebraços; amiotrofia bipotênar esquerda; anestesia térmica ao longo do cubital esquerdo e no tornozelo do mesmo lado. Epistaxe freqüente.

Marcha do tratamento — A partir de 15-X-43, fizemos neste enfêrmo 3 séries de injeções intravenosas, de Leprolina, terminando em 20-3-45. As doses foram: 20 de 0,1cc., 30 de 0,2cc. e 37 de 0,4cc., alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias em média. Após o uso de cada injeção, sentia mal-estar e algumas vezes dores pelo corpo.

Resultado — As epistaxes cederam após o uso da 5.ª injeção. Êste enfêrmo apresenta sensiveis melhoras em seu estado geral, com reabsorção da infiltração dos lóbulos das orelhas.

Baciloscopia:	
No inicio: 15-X-43	Atualmente: 20-3-45
Muco ++	Muco — Negativo
Lóbulo +++	Lóbulo + bacilo fragmentado.
I. S. 88	I. S. 95

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

Caso 30 — J. B. M., brasileiro, branco, com 26 anos de idade, casado, lavrador, ficha de internamento n.º 1.046. Sua forma clínica era L3-N1, com lepromino-reação *negativa*. Apresentava face eritematosa com nódulos no supercílio direito; pavilhões auditivos infiltrados; numerosos nódulos nos braços, antebraços, punhos e dorso das mãos; pequenos nódulos nos joelhos; tubérculo na parte média da perna esquerda; amiotrofia hipotênar bilateral; anestesia térmica ao longo dos cubitais.

Marcha do tratamento — A partir de 17-6-44, fizemos neste enfêrmo 1 série de 30 injeções de 0,2cc. de Leprolina, intravenosamente, e 2 séries de infiltrações intradérmicas. As infiltrações foram 10 de 1cc. e 10 de 2cc., terminando em 16-3-45. A medicação foi usada alternadamente, de acôrdo com as reações que apresentava o paciente. O intervalo entre as várias doses, foi de 4 dias, em média. Após o uso das injeções sòmente se queixava de mal-estar geral.

Resultado — Neste esfêrmo constatamos uma melhora acentuada em seu estado geral. Após o uso das injeções acima prescritas, verificamos o aparecimento de numerosos nódulos hiperemiados e dolorosos á apalpação.

A primeira impressão que se tinha dos mesmos era de "pseudo formações gomosas", pelos antebraços (vide figura 6). Estas formações supuraram deixando uma cicatriz retrátil. A secreção purulenta das mesmas era rica em bacilo a.a.r. Após êste episódio é que mais se acentuaram as melhoras do nosso paciente, com reabsorção de nódulos, da infiltração dos pavilhões auditivos.

Baciloscopia:	
No inicio: 17-6-44	Atualmente 16-3-45
Muco ++	Muco + ⊕
Lóbulo ++ bacilo fragmentado	Lóbulo + bacilo fragmentado.
I. S. 24	I. S. 50

A lepromino-reação, feita após o tratamento, foi *negativa*.

COMENTÁRIOS

Ao publicarmos estas nossas primeiras observações "contribuição para o tratamento da lepra pelos ensaios terapêuticos com as leprolinas "Souza-Araújo", nosso intuito foi sòmente o de relatar as ocorrências havidas no decorrer do seu emprêgo, nos doentes por nós observados.

Empregámos a leprolina em injeções intravenosas e infiltrações intradérmicas de 4 em 4 dias, no mínimo, e, de acôrdo com a reação individual, dilatavamos êsse prazo, sendo que muitos dos nossos observados só a puderam usar de 8 em 8 dias. A dose inicial para injeção intravenosa foi de 0,1cc e a dose inicial para infiltração intradérmica foi de 1cc. Durante a experimentação aumentamos essas doses de acôrdo com a tolerância individual. As infiltrações intradérmicas foram usadas primeiramente nos lepromatosos e em seguida nos tuberculoides.

Pela leitura das observações que constituem esta publicação verificamos que:

a) empregamos a leprolina em 30 enfermos, sendo 25 lepromatosos e 5 tuberculoides;

b) Dos 30 enfermos nos quais fizemos a experimentação, 27 acusaram melhoras sensiveis em seu estado geral; 3 desistiram, sendo que 2 por causa de surtos de reação febril, e 1 sem causa justificada.

c) Nos enfermos da forma tuberculóide, em número de 5, todos tiveram suas lesões melhoradas (observações 2 — 3 — 7 — 11 e 21); e após

a série de medicação descrita nas observações, a lepromino-reação foi positiva.

d) Dos lepromatosos, em número de 25, de acôrdo com a bacterioscopia, podemos agrupá-los, no momento:

Negativados	4 ou 16%
Melhorados	7 ou 28%
Sem melhoras	11 ou 44%
Desistiram	3 ou 12%

e) Constatamos que em 8 enfermos lepromatosos, (observações números 1 — 4 — 6 — 18 — 19 — 20 — 23 e 25), após a série de medicação, a lepromino-reação foi positiva, apresentando assim um índice de positividade em lepromatosos de 36,3%. De acôrdo com a concepção atual da lepromino-reação, êstes enfermos acham-se "alérgicos", isto é, com as defesas orgânicas reagindo à infecção;

f) Êste trabalho representa uma nota prévia, porquanto o tratamento e observação dêstes doentes serão continuados até podermos chegar a conclusões definitivas sôbre o valor terapêutico das leprolinas, em apreço.

Colônia Santa Fé, 31-3-1945.

Estudos sôbre a excitação química da córtex cerebral

(Ação da acetilcolina)

por

H. Mcussatché

Da Divisão de Fisiologia do Instituto Oswaldo Cruz

Tudo indica que o progresso no conhecimento do mecanismo das convulsões tem suas bases nos esclarecimentos que a pesquisa vem trazendo à fisiologia do sistema nervoso. Se quisermos restringir a questão às convulsões experimentais em animais, em que o número de fatôres em jogo pode ser melhor controlado, vemos, então, que os numerosos problemas que tocam com a transmissão do influxo nervoso através das sinapses, influência dos estímulos êxtero e proprioceptivos sôbre as células nervosas, estado do tonus do sistema nervoso, etc., que dizem respeito à fisiologia do sistema nervoso, também interessam à compreensão do mecanismo das convulsões.

Há nas convulsões experimentais dois aspectos essenciais a considerar: 1) — a existência de um ou mais pontos do sistema nervoso central que são submetidos à influência de agentes convulsivante e nos quais se cria um estado especial de atividade — são os centros epileptogênicos; 2) — a irradiação dêste estado epileptogênico aos outros pontos do sistema nervoso.

Centros epileptogênicos podem ser produzidos em variadas partes do sistema nervoso central. Êles estão em conexão com a periferia, sendo influenciados pelos estímulos próprio — e exteroceptivos, particularmente pelos estímulos que partem da região em mais ligação com o centro epileptogênico. Em certos casos, como na epilepsia de Brown-Sequard, os estímulos que partem de uma região cutanea determinada — a zona epileptogênica — são os únicos

---

Tese apresentada ao Concurso de Biologista do Ministério de Educação e Saúde (C-87)

* Entregue ao D.A.S.P. em 21 de novembro de 1944.

* Recebido para publicação a 17 de abril de 1945.

capazes de provocar a convulsão. As excitações, partindo de outras regiões, ou mesmo de músculos e filetes nervosos subjacentes à zona epileptogênica, são ineficazes.

Sôbre a natureza dos centros epileptogênicos pouca coisa é conhecida. As alterações da atividade elétrica dêstes centros têm sido objeto, ùltimamente, de estudos mais detalhados. As alterações químicas, porém, são pràticamente desconhecidas; as alterações químicas geralmente assinaladas referem-se a modificações sanguíneas de ordem geral. Sôbre as modificações limitadas ao centro epileptogênico, especialmente aos criados experimentalmente, poucas coisas são conhecidas com segurança. (*)

Sabe-se hoje que há inúmeras condições experimentais que podem criar um centro epileptogênico. E' sôbre pequeno número dessas condições que pretendemos desenvolver êste trabalho; as convulsões produzidas pela excitação química da córtex cerebral. Essa técnica talvez possa fornecer alguns pontos de partida para hipóteses sôbre as modificações químicas que se passam nos centros nervosos quando êstes passam para um estado epileptogênico.

A irradiação dêste estado aos centros vizinhos é um dos pontos mais importantes no estudo do mecanismo das convulsões, e traduz-se em contrações clônicas e tônicas generalizadas, que são a manifestação exterior do ataque epiléptico.

Fazendo-se essa irradiação por intermédio de fibras que ligam o centro epileptogênico aos outros centros nervosos e tendo em vista que sinapses intercalares devem ser atravessadas, é claro que os estudos de condução da excitação e, particularmente, de transmissão da excitação através das sinapses mereçam a atenção dos que vêm trabalhando em epilepsia experimental.

São numerosos os meios hoje conhecidos no laboratório que podem provocar convulsões. A investigação sistemática dêstes meios e das convulsões causadas, tem trazido nestes últimos anos um grande número de fatos novos de importância essencial para a compreensão do fenômeno.

Seria impossível fazer um resumo de tudo que se tem feito em epilepsia experimental. As simples referências bibliográficas constituiriam por si só um alentado volume. Preferimos, por isto, limitar-nos, no decorrer da exposição, aos dados bibliográficos mais essenciais ao nosso caso.

(*) Martino estudou a relação entre atividade de um centrocortical motor e conteúdo em glicides, notando uma quéda dêstes nos centros submetidos à ação de estricnina.

O CENTRO EPILEPTOGÊNICO

Coube a Fritsch e Hitzig, em 1870, com a descoberta das localizações cerebrais motoras e, ao mesmo tempo, da epilepsia por excitação elétrica da córtex cerebral, incentivar de maneira decisiva os estudos de epilepsia experimental.

O problema transportava-se da clínica também para o laboratório. As experiências de Fritsch e Hitzig geraram grande entusiasmo e esperança para os que desejavam esclarecimentos acêrca do mecanismo das convulsões.

Foram muitos os fisiologistas que passaram a se preocupar com o problema das localizações motoras e convulsões experimentais, particularmente na Itália. Albertoni (1) mostrou que nem tôda a área cortical do cérebro respondia convulsivamente às excitações elétricas, mas sòmente parte daquela que Fritsch e Hitzig localizaram como zona motora; convulsões por excitação elétrica de outras partes do cérebro, quando obtidas, obrigavam ao emprêgo de correntes muito fortes, levantando logo a idéia de difusão de corrente para o ponto mencionado, onde haveria, então, a criação do centro epileptogênico.

Luciani e Tamburini (2) não aceitaram a limitação de Albertoni, achando que qualquer área cortical excitável do cérebro era capaz de responder convulsivamente, porém, principalmente a motora. Luciani foi mais longe ao lançar a teoria que tôdas as convulsões eram de origem cortical, a córtex cerebral sendo o órgão central das epilepsias.

Essas idéias que foram fortemente combatidas na época por vários pesquisadores, como François-Franck e Albertoni e, em parte abandonadas pelo próprio autor (3), tiveram grande repercussão e muito influenciaram como elemento de resistência importante na admissão de convulsões tendo origem em outras partes do sistema nervoso central.

Não foi sòmente sôbre a córtex cerebral que a excitação elétrica mostrou-se capaz de provocar convulsões. Binswanger mostrou (4) que a excitação elétrica do bulbo também as provoca. Sôbre a medula espinhal da rã os resultados têm sido sempre negativos. Em trabalho realizado com M. Ozorio de Almeida (5), vimos que a excitação da medula espinhal da nossa rã (L. ocellatus), com correntes de forma, freqüência e intensidade varia nunca produziu reações convulsivas. Êstes resultados concordam com os obtidos em condições diferentes, por outros autores (6).

Além da excitação elétrica outros estímulos também podem criar centros epileptogênicos na córtex cerebral ou em outras partes do sistema nervoso central. François-Franck e Pitres (7) e Luciani e Tamburini (8) mostraram que a excitação mecânica da córtex cerebral motora pode produzir convulsões

semelhantes às obtidas pela excitação elétrica. M. Ozorio de Almeida obteve convulsões em cães excitando mecânicamente a córtex através da pele.

Ainda M. Ozorio de Almeida, resfriando a medula espinhal da rã (L. ocellatus) a uma temperatura abaixo de 8° C., viu aparecer um forte ataque convulsivo epileptiforme (9). O resfriamento da córtex motora de cães não produz imediatamente convulsões. Speransky (10), porém, congelou a córtex cerebral de cães e viu aparecerem, vinte e quatro horas depois, convulsões que foram atribuídas a produtos de decomposição conseqüentes ao congelamento celular.

Poderíamos citar muitas outras experiências que têm como conseqüência o aparecimento de convulsões e, portanto, a formação de um ou múltiplos centros epileptogênicos. Torna-se, porém desnecessário. Os fatos citados já mostram como são variadas as condições experimentais que podem ocasionar convulsões. Deter-nos-emos mais pormenorizadamente sôbre o método e resultados da excitação química do sistema nervoso central, particularmente da córtex cerebral, pela sua importância para êste trabalho.

Numerosos têm sido os trabalhos sôbre convulsões provocadas pela excitação química direta do sistema nervoso central. O método é empregado desde longa data, e Claude Bernard (11) já tinha assinalado os efeitos convulsivantes da morfina introduzida por via sub-aracnóidiana. Esta técnica não permitia limitar a ação da substância empregada a um centro determinado.

Landois (12) experimentou a ação convulsivante de várias substâncias existentes na urina como a creatina, creatinina, fosfato de potássio, urato de sódio, obtendo convulsões tônico clônicas, espontâneas, freqüentes. A técnica utilizada é, todavia, passível de objeções; Landois colocava os cristais diretamente sôbre a córtex do animal.

Baglioni e Magnini (13) e mais tarde Baglioni e Amantea (14) empregaram o método da excitação química com técnica diferente. Os primeiros colocavam um algodão embebido na solução a estudar sôbre um centro motor prèviamente determinado pela excitação elétrica, permanecendo aí o algodão pouco tempo, e o excesso de solução era retirado, absorvido com um papel de filtro. Estudaram, assim, a ação do ácido fênico, estricnina, glicose, uréia, cloreto de sódio, picrotoxina, etc.

Classificaram estas substâncias em dois grupos: 1) as que em solução diluída não agem sôbre a córtex mas, em solução concentrada, produzem uma depressão dos centros corticais; neste grupo colocaram o ácido fênico, a glicose, o cloreto de sódio, a uréia; 2) as que em solução diluída aumentam a

excitabilidade do centro e causam o aparecimento de contrações clônicas espontâneas dos músculos em conexão com o centro excitado; entram neste grupo a estricnina, a picrotoxina e também o curare, anteriormente estudado por Sergi (15).

As contrações clônicas têm origem na substância cinzenta. A prévia destruição da substância cinzenta no ponto em que se vai aplicar o excitante químico, impede o aparecimento das contrações clônicas.

Baglioni e Magnini dirigiram sua atenção, de maneira particular, para as diferenças de ação do ácido fênico e estricnina sôbre a medula espinhal. Em pesquisas anteriores sôbre a ação destas substâncias na medula espinhal de batráquios, Baglioni (16) encontrou uma eletividade de ação do ácido fênico para os cornos anteriores e da estricnina para os cornos posteriores da medula espinhal.

Êste fato levou Baglioni e Amantea (17) a utilizar a excitação química como método de exploração funcional centros corticais cerebrais.

Posteriormente, Dusser de Barenne (18) empregando técnica idêntica, mas utilizando-se exclusivamente da estricnina, explorou sistemàtizadamente as áreas sensitiva e motora da córtex cerebral de macacos com resultados hoje clássicos.

Baglioni e Dusser de Barenne divergiram em alguns pontos. Para Baglioni a estricnina tem uma eletividade de ação em tôdas as estruturas funcionalmente sensitivas. Que isto não era verdadeiro mostrou-o Dusser de Barenne (19) em seus estudos sôbre a estricnização dos gânglios espinhais. Estes gânglios, funcionalmente sensitivos, fazem parte das vias dos reflexos espinhais; sua estricnização em nada alterou os reflexos. Mesmo Baglioni, não obtendo uma resposta motora pela aplicação de soluções de ácido fênico sôbre a córtex motora, mostrava que suas idéias iniciais, aplicáveis à medula espinhal, não valiam para todo o sistema nervoso central. Ficou, porém, a idéia da exploração funcional do sistema nervoso pela excitação química direta que, posteriormente, foi desenvolvida por Dusser de Barenne e Amantea.

Os estudos de Amantea foram executados principalmente em cães. Seus trabalhos foram realizados sôbre a córtex cerebral motora. Depois de determinar pela excitação elétrica um centra motor, colocava sôbre este um papel embebido em estricnina a 1%.

Além das contrações clônicas já assinaladas em trabalho anterior com Baglioni, Amantea (20) chama a atenção para o aparecimento de uma área cutânea com carateres especiais no lado contra lateral ao excitado com estricnina. Esta área cutânea superpunha-se aos músculos nos quais apareciam os

fenômenos clônicos e diferia das regiões cutâneas adjacentes pela influência que exercia, quando excitada com estímulos tactís ou dolorosos, sôbre a intensidade e freqüência das contrações clônicas. Seu aparecimento precedia as contrações clônicas e as excitações tatís ou dolorosas, neste período, facilitavam a aparição das contrações clônicas nos músculos em ligação com o centro estricnizado.

Esta área foi designada por Amantea como área reflexogênea, caracterizando-se por possuir aí a pele uma hipersensibilidade aos estímulos indicados. A estricnização localizada de um centro motor da côrtex cerebral do cão provocava o aparecimento de uma área cutânea hipersensível.

Os estímulos que incidem sôbre a área reflexogênea não só aumentam a intensidade e freqüência das contrações clônicas dos músculos em ligação com o centro estricnizado, como facilitam a irradiação do clônus à outros músculos e o desenvolvimento de contrações clônico-tônicas generalizadas com aspecto de um ataque convulsivo epileptiforme.

Êste fato foi descoberto por Amantea (21) durante uma experiência de estricnização localizada da córtex, e estudado em seguida mais pormenorizadamente em colaboração com seus discípulos. Obteve resultados idênticos em successivas experiências particularmente em cães que a prévia determinação elétrica do centro sensitivo-motor, mostrava um limiar de excitabilidade muito baixo.

Os resultados obtidos por Amantea não foram confirmados por todos os autores, particularmente no que diz respeito às convulsões.

Dusser de Barenne, empregando técnica idêntica, mas realizando suas experiências em gatos e macacos (18), encontrou que o aparecimento da área cutânea hipersensível não se faz exclusivamente do lado oposto ao centro estricnizado, mas de ambos os lados. Há, além disso, alterações da sensibilidade profunda, sendo que estas se limitam quase ou exclusivamente ao lado contra lateral do ponto cortical estricnizado. As contrações clônicas raramente apareceram e quando apareciam, limitavam-se a pequenos feixes musculares. Os fenômenos de hiperestesia e hiperalgesia foram os que sempre predominaram.

Para Dusser de Barenne estas diferenças nos resultados são explicáveis pela diferença na maneira de aplicar a estricnina. A técnica seguida por Dusser de Barenne foi a seguinte: uma pequena mecha de algodão é enrolada na ponta de uma pinça, cortando-se a extremidade de maneira que se forme uma superfície com cêrca de 1 milímetro quadrado. Esta mecha assim preparada é parcialmente mergulhada em uma solução de estricnina a 1 por cento corada

pelo azul de toluidina. A introdução sòmente da extremidade da mecha na solução de estricnina impede uma excessiva absorção da solução e transporte para a córtex. Antes de aplicar a estricnina, a superfície cortical é sêca do excesso de líquido céfalo-raquidiano com algodão. Após a aplicação da solução de estricnina, o excesso de solução deixado sôbre a córtex é absorvido com um algodão umedecido em solução fisiológica. Sôbre o ponto que foi aplicada a solução vê-se uma pequena área, de côr azulada, correspondendo ao ponto estricnizado. Em outra memoria, Dusser de Barenne (22) passou a empregar a técnica de Baglioni e Amantea, isto é, de pequenos quadrados de papel de fitro, porém com solução de estricnina mais concetrada — 3%. Estas experincias foram realizadas na córtex de macacos; na primeira memória as experiências foram realizadas em gatos. Em ambos os casos não obteve sintomas de excitação motora nítidos, mesmo quando a aplicação era feita sôbre um ponto motor prèviamente determinado pela excitação elétrica.

Atribui Dusser de Barenne as divergências às quantidades de estricnina levadas ao contato com o córtex cerebral.

Ao nosso ver não é aí que reside o motivo das diferenças encontradas, mas nos efeitos da anestesia que talvez ainda persistissem, mesmo deixando Dusser de Barenne, após a aplicação da estricnina, o animal voltar a si. Os efeitos dos anestésicos sôbre o sistema nervoso e particularmente sôbre os fenômenos convulsivos, são muito duradouros. Mesmo depois dos animais recuperarem da anestisia e aparentarem normalidade, persistem ainda efeitos dos anestésicos.

Poderíamos citar, como exemplo esclarecedor, o do clorofórmio, éter e protóxido de azoto nas convulsões produzidas pelo resfriamento brusco da medula espinhal da rã (23). Depois de uma anestesia de 15 a 20 minutos com éter ou clorofórmio e de um intervalo de 45 minutos a uma hora de interterrupção da anestesia, os animais com aparência normal, ainda não se conseguiam convulsões. No caso do protóxido de azoto, a insuflação do gás não provocou anestesia, havendo, porém, ação impediente sôbre as convulsões.

Depreende-se dos protocolos de Dusser de Barenne que o intervalo decorrido entre o fim da anestesia e a aplicação da estricnina era muito curto e, talvez, dentro dos limites de uma ação impediente do anestésico.

As diferenças de resultados não podem ser atribuídas ao emprêgo de animais diferentes.

Em um trabalho anterior (24), em colaboração com M. Vianna Dias, mostramos que a excitação do giro precentral de macacos (M. rhesus) com estricnina, produz convulsões semelhantes às observadas por Amantea em cães. Estas convulsões se iniciavam sempre por contrações clônicas limitadas

aos músculos em ligação com o centro motor estricnizado e generalizando-se depois de algumas excitações mecânicas sôbre a área cutânea reflexogênea. Como já foi assinalado para os cães, por Amantea, nem todos os animais deram convulsões: os animais podem ser classificados em naturalmente predispostos e não predispostos às convulsões.

Em uma outra espécie de macaco, natural das nossas matas (C. capucinus) os fenômenos motores, conseqüentes à estricnização da córtex cerebral, aparecem com grande facilidade, as convulsões surgindo sem necessidade das excitações tatís e dolorosas, muitas vêzes, poucos segundos depois de iniciada a estricnização. Nos macacos desta última espécie obtivemos convulsões em todos os exemplares experimentados; nas experiências com macacos rhesus só obtivemos em 20 %.

Tem-se admitido que esta ação convulsivante da estricnina não é o resultado de uma ação local da estricnina, produzindo uma modificação que dá origem a formação de um centro epileptogênico, mas de uma absorção e ação geral sôbre a córtex.

Bremer e Kleytjens (I), em uma recente revisão geral sôbre córtex dizem:

> "Mais la strychnisation d'une région corticale, quelle que soit sont intensité (à la condition, bien entendu, que la dose ne soit pas telle que le poison puisse atteindre l'ensemble de l'écorce par la voie sanguine), n'a jamais comme conséquence l'apparition d'une syndrome épileptique généralisé. La région strychnisée, bien qu'elle soit le siège d'ondes életriques d'un voltage considerable, ne devient jamais un foyer épileptogène. La raison en est, sans doute, que les resistences synaptiques, restées normales dans les territoires corticaux qui entourent la region strychnisée, opposent une barrière efficace aux ondes qui naissent dans celle-ci et se propagent a son interieur, ansi qu'il est aisé de le constater oscillographiquement".

Para Bremer e Kleytjens a estricnização localizada de uma região cortical do cérebro não dá origem a convulsões generalizadas, se a dose fôr suficientemente pequena para não atingir tôda a córtex.

As experiências sôbre esta forma de convulsões mostram que ataques epileptiformes podem ser desencadados com doses de estricnina muito variáveis. Em algumas experiências uma única aplicação de estricnina pode desenvolver um ou mais ataques convulsivos, sem intervenção de excitações sensoriais na área reflexogênea, ataques espontâneos.

(I) Bremer, F. et Kleytjens, F. — Systeme nerveux cérébro-spinal. (Juillet 1937 — Juillet 1938). Physiologie (Revue Annelle). Actualités scientifiques et industrielles pg. 60, 1938.

O seguinte protocolo de experiências que realizamos é ilustrativo:

Cão 3.400 grs., fêmea. (Experiência de 13 de janeiro de 1939). Hemisfério cerebral, na região da zona motora, pôsto a descoberto (lado direito). Trepanação sem anestésico. Operação terminada às 11.30. A meninge foi retirada às 13.10. Às 13.45 —Determinação do centro motor do músculo orbicular da palpebra esquerda. 13.52 iniciada a estricnização do centro anteriormente determinado com uma solução de estricnina a 1%. 13.53 — o clonus apareceu espontâneamente no orbicular, irradiou-se à pata anterior esquerda, seguindo-se depois forte ataque epileptiforme.

13.56 — Clonus espontâneo do orbicular que aumentou de intensidade e irradiou-se aos outros músculos, generalizando-se e formando forte ataque; segue-se, sem interrupção, um segundo ataque, durando ambos um total de três minutos.

14.02 — Novo ataque espontâneo que durou 2m.45.

14.05 — Novo ataque espontâneo que durou 2m.40.

Logo que terminou o ataque anterior, iniciou-se, simultâneamente, forte clonus no orbicular da pálpebra e na pata anterior esquerdas, seguindo-se ataque que durou mais de três minutos.

A seguir o cão foi tendo ataques fortes quase sem interrupção, num verdadeiro estado de mal epiléptico.

14.15 — Temperatura retal 41.°.

14.26 — Continuam os ataques violentos e ininterruptos. Injeção na safena de 20cm3 de sôro glicozado a 10 %.

14.35 — Ataques convulsivos de forte intensidade. Temperatura retal 42.°.

14.50 — O animal continua dando ataques quase sem interrupção e violentos. Temperatura retal 42.° 5.

Em outros cães, uma repetida aplicação de estricnina sôbre o ponto motor cortical, por longo tempo, não é seguida da aparição de fenômenos convulsivos; os fenômenos motores permanecem localizados aos músculos em ligação com o ponto estricnizado. Se as crises convulsivas dependessem de uma absorção da estricnina e ação em outros pontos corticais, certamente as convulsões apareceriam também neste último caso. Isto, porém, não sucede em uma sensível percentagem de cães (cães não predispostos).

Quando a renovação do papel com estricnina é freqüente e repetida por longo tempo, começam a aparecer os fenômenos de intoxicação estrícnica clássicos, fàcilmente reconhecíveis e distinguíveis dos fenômenos convulsivos por

estricnização localizada da córtex cerebral; esta forma de convulsões nada tem de semelhante com as convulsões estrícnicas medulares.

Não há, ademais, evidências seguras que a generalização das convulsões por estricnização da córtex cerebral motora, exija uma participação dos outros pontos corticais do cérebro. A generalização pode depender de centros localizados em pontos mais baixos dos sistema nervoso central.

A ausência de irradiação das "ondas estricnicas" aos outros pontos da córtex cerebral não é fator impediente para que o centro estricnizado funcione como centro epileptogênico. Essa questão será estudada, posteriormente, com mais detalhe.

Contam-se às dezenas as substâncias cuja ação sôbre a córtex cerebral já foi estudada com a técnica da Baglioni e Amantea. Em tese publicada há alguns anos, Rizzolo (25) faz uma exposição completa da bibliografia existente até aquela época.

Abstemo-nos, assim de enumerar aqui tôdas as substâncias estudadas e indicar os seus efeitos. Limitamo-nos a aquelas que interessam ao nosso trabalho, isto é, às substâncias que existem normalmente no organismo e particularmente às que parecem representar papel importante no funcionamento do sistema nervoso.

O emprêgo da excitação química direta da córtex cerebral, restrito às substâncias que experiências de outra natureza demonstram desempenhar função primordial na atividade do sistema nervoso, talvez seja uma das formas de abordar a natureza das alterações químicas que se devam passar no centro epileptogênico.

De certo modo, a aplicação direta destas substâncias sôbre a córtex cerebral, poderia ser uma forma artificial de aumentar, sùbitamente, sua concentração em determinados centros nervosos, e os fenômenos motores ou elétricos, decorrentes dêste aumento, interpretados como uma conseqüência dêste. Pode-se imaginar que em dadas condições, ocorra espontâneamente um aumento de substâncias existentes normalmente no cérebro (como a acetilcolina) em certos centros nervosos e seja a causa de descargas convulsivas. Assim, Loewy (26) dosou o conteúdo em acetilcolina do sistema nervoso central de rãs submetidas à convulsões estrícnicas e encontrou uma concentração duas vêzes maior do valor normal.

Êstes resultados foram confirmados por Cortell, Feldman e Gellhorn (27), que encontraram um aumento da taxa de acetilcolina na medula e cérebro de rãs com convulsões estrícnicas, mas não obtiveram aumento nos hemisférios

cerebrais de coelhos com convulsões pelo metrazol e estricnina, após tratamento com eserina. Fegler, Kowarzyk e Lelusz (28) encontraram no cérebro de coelhos com convulsões estrícnicas, um aumento da taxa de acetilcolina livre.

Estas experiências nem sempre levaram em conta o segmento do sistema nervoso em que agiu o convulsivante. Êste ponto talvez esclarecesse as divergências. Além disso, o aumento da taxa de acetilcolina poderia, nas experiências citadas ser, muito provàvelmente, efeito e não causa.

Certamente, a questão só pode ser tomada, por enquanto, como simples hipótese de trabalho.

Já foi anteriormente mencionado ter Landois (12) empregado diversas substâncias químicas como excitantes da córtex cerebral; êste autor fez experiências em coelhos e cães. Usou várias substâncias, colocando-as sôbre a córtex cerebral motora sob forma cristalina ou em solução. Entre as substâncias empregadas podemos citar: a creatina, a creatinina, a uréia, o urato de sódio e o cloreto de sódio e de potássio.

Nem todas mostraram efeitos convulsivantes. A creatina, aplicada em pó sôbre a córtex, foi a que forneceu resultados mais constantes. A uréia mostrou-se inativa e o cloreto de sódio e de potássio provocaram sempre fenômenos motores localizados.

O trabalho de Landois é passível de algumas críticas. Em primeiro lugar Landois fez experiências sôbre cães e coelhos, mas no seu trabalho não especifica se tôdas as substâncias químicas estudadas foram empregadas tanto em cães como em coelhos e, portanto, se as suas conclusões se aplicam a ambos os animais. O coelho é um animal que dá com dificuldade ataque por excitação química direta do córtex cerebral. O método, que tem sido ùltimamente muito empregado, especialmente com estricnina, em coelhos, revela que os efeitos são, comumente, localizados aos músculos em ligação com o centro estricnizado. Consegue-se, com dificuldade, irradiação do clonus aos músculos vizinhos. Em algumas experiências que realizamos, jamais conseguimos, com estricnina, ataque epileptiforme generalizado.

Não sabemos se os resultados negativos que Landois assinala com algumas substâncias, são devidos à escolha do animal. Além disso, Landois experimentou com substâncias químicas sob forma cristalina ou em "soluções adequadas", mas não diz a concentração que foi usada, tão pouco quanto tempo depois do emprêgo das soluções os ataques sobrevieram. Não diz ainda se re-

novou a aplicação dos cristais ou soluções e por quanto tempo, sôbre a córtex dos animais.

Êstes pontos são importantes para ajuizar do mecanismo de formação do centro epileptogênico. Em experiências ainda não publicadas, vimos que tanto o cloreto de sódio, como a glicose, aplicada sôbre a córtex cerebral motora de cães em soluções hipertônicas, podem criar centros epileptogênicos, enquanto que as soluções isotônicas são ineficazes. A aplicação deve ser renovada com intervalos de cêrca de 4-6 minutos e mantidas pelo espaço de uma hora.

Pode-se admitir, então, que as soluções hipertônicas (e podemos nos perguntar se o mesmo não se passa com a aplicação de cristais), acarretam alterações celulares que secundàriamente levam à crises convulsivas. Neste caso, os efeitos convulsivantes de substâncias empregadas em soluções hipertônicas devem ser considerados inespecíficos, se não forem considerados outros fatôres.

Gallerani e Lussana (29) estudaram também os efeitos da creatina sôbre a córtex de cães e coelhos e pombos. Êstes autores aplicaram sôbre a córtex cerebral cristais de creatina e obtiveram, em cães, violentos acessos convulsivos; em coelhos os fenômenos motores se estenderam aos dois lados, mas eram menos intensos e mais acentuados no lado contra-lateral ao ponto cortical excitado; em pombos, a aplicação de creatina à metade posterior do hemisfério cerebral, gerava fenômenos que os autores interpretaram como sendo de natureza sensorial; tanto a aplicação à metade posterior como à anterior jamais provocou convulsões. Além da creatina estudaram os efeitos da uréia, ácido úrico e uratos; tôdas as três substâncias se mostraram ineficazes como convulsivantes.

Em 1909, Baglioni e Magnini (13) prosseguiram seus estudos sôbre a ação de substâncias químicas sôbre a córtex cerebral e investigaram a influência da glicose, uréia, e cloreto de sódio, além de várias outras substâncias, porém de natureza estranha ao organismo. Seus resultados assinalam uma ação depressora sôbre a excitabilidade cortical, quando as soluções empregadas são de forte concentração. Em concentrações mais fracas há, raramente, contrações clônicas; nas concentrações mais fortes podem aparecer, posteriormente, fenômenos paralíticos idênticos aos observados pela ablação da zona motora.

Amantea, em 1920 (30), aplicou sôbre a córtex motora de cães solução milessimal de adrenalina, não observando alguma alteração da excitabilidade cortical nem fenômenos motores.

Mais recentemente, os estudos voltaram-se particularmente para um grupo de substâncias cuja ação interessava ao esclarecimento de certos pontos da fisiologia do sistema nervoso. São elas a acetilcolina e o potássio.

Depois da descoberta de Loewy que a excitação do pneumogástrico e do simpático da rã era acompanhada da liberação de substâncias cuja ação se identificava com os efeitos cardíacos produzidos pela excitação dos respectivos nervos, os estudos do mecanismo de passagem do influxo nervoso do nervo para o efetuador ou através das sinapses centrais, seguiu um rumo inteiramente novo.

Loewy limitou-se, preliminarmente, a experimentar sôbre o coração de rã. Muitos outros autores estenderam êstes resultados não só a outras partes do sistema parasimpático como a outros animais, inclusive mamíferos. Cannon e colaboradores desenvolveram especialmente as pesquisas que se referem à excitação do simpático.

E' grande, hoje o número de fisiologistas que admite existir, simultâneamente com a passagem do influxo nervoso nas sinapses ou terminações nos órgãos das fibras do sistema nervoso autônomo, liberação de substâncias cuja composição química se aproxima muito da acetilcolina, para o caso da excitação do parasimpático e da adrenalina para o simpático, e que intervêm diretamente no mecanismo de passagem do influxo nervoso.

A questão foi posta para a transmissão do influxo nervoso nas sinapses do sistema nervoso central e nas terminações motoras dos músculos estriados.

Não faremos aqui um resumo do que foi feito, por fugir à finalidade dêste trabalho. O assunto está sendo ainda hoje exaustivamente investigado em numerosos laboratórios e excelentes revisões têm aparecido nestes últimos anos, expondo os fatos e as hipóteses em conflito.

Entre as objeções feitas à hipótese de que a passagem do influxo nervoso pelas sinapses do sistema nervoso central se faz por intermédio da acetilcolina, há a que esta substância não possui ação excitante sôbre a córtex cerebral, mesmo quando aplicada diretamente.

Fulton (II), em seu tratado sôbre a fisiologia do sistema nervoso, diz:

> "It has been suggested therefore that acetylcholine is the synaptic transmitter here and probably also in the central nervous system. Acetylcholine has been injected into the cerebral ventricles. Eserine, moreover, is said to augment certain reflexes. However, local application of acetylcholine on the cerebral cortex is wholly without excitatory effect".

(II) Fulton, J. F. — Physiology of the nervous system, 1938, pg. 74.

Vários experimentadores abordaram o problema da ação excitante da acetilcolina sôbre o sistema nervoso central. Feldberg e Minz (31) estudando a influência da acetilcolina sôbre a secreção da adrenalina, observaram que a injeção endovenosa de 5-10 mlgr. de acetilcolina provocava no animal fenômenos convulsivos ou contrações musculares generalizadas; admitiram ser de origem central visto que desapareciam pela destruição do cérebro e da medula; mas êstes autores obtiveram contrações musculares pela injeção de acetilcolina por via arterial, mesmo depois da seção dos nervos.

Freytag e Schilf (32) injetaram acetilcolina em diversas partes do cérebro e da medula de gatos sem obter sinais de ação central dessa substância. Rosenbaum (33) obteve ocasionalmente contrações musculares pela aplicação de acetilcolina diretamente sôbre a córtex cerebral de cães; mas êstes resultados foram inconstantes; algumas vêzes a aplicação de concentrações fracas dava resultados positivos e a de concentrações muito mais fortes era ineficaz.

Schilf e Sternberg (34) aplicaram sôbre a córtex de gatos e coelhos soluções de acetilcolina que chegaram a 50 e 100 % sem observar fenômenos de excitação. Êstes autores repetiram as observações de Feldberg e Minz e obtiveram convulsões de caráter transitório. Admitem que estas não sejam uma manifestação da ação central da acetilcolina, visto que, a injeção de histamina, por via venosa, provoca também fenômenos idênticos; admitem que os fenômenos observados são condicionados por alterações circulatórias.

Outros abordaram a questão por via diferente. Uma ação da acetilcolina sôbre a córtex foi posta em evidência por Bonnet e Bremer (35) e por Miller e Stavraki (36) e outros, utilizando técnicos oscilográficas.

Bonnet e Bremer trabalharam com preparações de "encéfalo isolado" e animais fora da ação de anestésicos. Observaram que a injeção por via carotidiana de doses de acetilcolina de menos de 0,5 gama, já produzia forte excitação das células corticais com aumento da amplitude e freqüência das ondas elétricas; doses fortes têm uma ação depressora, suprimindo as ondas elétricas da córtex.

Miller e Stavraki trabalharam em coelhos e gatos anestesiados e aplicaram acetilcolina diretamente sôbre a córtex, observando depois os efeitos sôbre o eletrocorticograma. Aplicada na córtex de animais que não foram prèviamente tratados pela eserina, a acetilcolina revelou uma ação depressora sôbre

certas ondas do eletrocorticograma; soluções de 0,2-1% de acetilcolina revelaram ação fraca em contraste com os fortes efeitos obtidos com a eserina. Não assinalam efeito motor.

Quando a córtex era prèviamente submetida a ação da eserina, a acetilcolina provocava sensíveis alterações do electrocorticograma, com fenômenos motores que consistiam em fibrilações e tremores, acompanhados de movimentos de mastigação (experiências feitas em coelhos), o que indicava uma excitação da córtex. A atropina por injeção e aplicação direta na córtex numa concentração de 0,2%, impedia a aparição das ondas que foram observadas pelo emprêgo da acetilcolina-eserina.

Os resultados discordantes encontrados pelos autores acima citados poderiam, em parte, ser explicados por uma ação de anestésicos. Chamamos a atenção, anteriormente, para a importância dos efeitos dos anestésicos sôbre as convulsões por resfriamento da medula espinhal da rã e na aparição de contrações clônicas e reações convulsivas pela estricnização da córtex cerebral. Esta ação inibidora dos anestésicos explica a constância dos resultados que obtivemos.

Em um trabalho anterior em colaboração com M. Vianna Dias (37) mostramos que a acetilcolina possui, aplicada sôbre a córtex cerebral de cães, forte ação convulsivante. Êstes nossos primeiros resultados concordam com os obtidos antes e independentemente por Longo (38). Continuamos as experiências, estendendo-as a outros animais. A seguir daremos os resultados de experiências feitas posteriormente e outros detalhes das já publicadas.

A técnica empregada foi a seguinte: o animal era trepanado sem anestésico ou sob a ação da morfina e a zona motora posta a descoberto. Entre o fim da trepanação e o início da experiência decorria um prazo de 1-2 horas. A determinação do ponto motor era feita pela excitação elétrica com uma bobina de indução e eletródio unipolar. Sôbre o centro determinado pela excitação elétrica era aplicada a solução de acetilcolina na concentração a estudar. As soluções de acetilcolina (Acetylcholine "Roche") eram de preparação recente. Estudamos também a influência do cloreto de potássio. Os animais empregados eram todos adultos. A maioria das experiências foi realizada sôbre cães. Realizamos também experiências sôbre macacos.

No quadro seguinte enumeramos os resultados em cães que não foram submetidos à ação da morfina :

QUADRO I

CÃO Nº.	CONCENT. ACH.	CONTR. CLONICAS	CONVULSÃO DEPOIS DE (minutos)	DURAÇÃO RENOVAÇÃO ACH (minutos)
1	10%	fortes	7'	7'
1	1%	fracas	—	30'
2	10%	fracas	—	20'
3	1%	fracas	—	13'
4	10%	fortes	1'	1'
5	10%	fortes	5'	5'
6	1%	fracas	—	30'
7	10%	fortes	2'	30'
8	10%	não	—	30'
9	10%	fortes	1'	5'
10	1%	não	—	27'
11	10%	fortes	50 seg.	3'
11	1%	fracas	—	25'
12	5%	fortes	—	30'
13	10%	fracas	—	20'
14	10%	fortes	—	32'
15	10%	fracas	—	35'
16	10%	fracas	—	30'
17	10%	fortes	—	30'
18	10%	fortes	1'30	5'
18	1%	fracas	—	30'
19	10%	fortes	3'	8'
20	10%	fortes	—	25'
21	1%	fracas	—	21'
22	10%	fortes	3'	5'
22	0.2%	fracas	—	25'
23	10%	fracas	—	20'
24	10%	fracas	—	32'
25	10%	fortes	—	28'
26	10%	fortes	—	40'
27	1%	fortes	—	18'
28	1%	fortes	—	17'
29	1%	fortes	13'30	13'+30
30	1%	fracas	—	21'
31	10%	fortes	—	20'
32	10%	fortes	—	30'
33	10%	fracas	—	20'
34	10%	fortes	4'	4'
35	10%	fortes	1'45	1'45
36	10%	fortes	2'	2'
36	1%	fortes	18'	18'

No quadro acima vê-se que quase a totalidade dos cães apresentaram fenômenos motores pela aplicação de acetilcolina sôbre um centro motor cortical. O critério para avaliar os fenômenos motores (contrações clônicas) era baseado na intensidade e freqüência das contrações musculares. As contra-

ções clônicas ora ficavam estritamente limitadas aos músculos em conexão com o centro excitado, ora se irradiavam aos musculos vizinhos espontâneamente ou após algumas excitações da pele que recobre os músculos em clônus. Só assinalamos os casos em que a irradiação do clônus se generalizava e formava ataque epileptiforme. Na 4.ª coluna está indicado o tempo que decorreu entre o início da aplicação da acetilcolina e a aparição do ataque. Na 5.ª coluna indicamos o tempo que durou a aplicação da acetilcolina, sendo esta renovada com intervalos de 4-6 minutos; a aplicação era feita pela imbibição de pequenos quadriláteros de papel de filtro de 2mm de lado, na solução a estudar.

As excitações foram feitas, principalmente, com soluções de acetilcolina na concentração de 1 e 10%. Os nítidos resultados obtidos com a solução à 1% que possui uma pressão osmótica próxima da dos tecidos, afasta a hipótese de uma ação osmótica. Com solução a 10%, as contrações clônicas surgiram em 96,3% dos cães e em 44,4% houve generalização e ataque epileptiforme. Os ataques sobrevieram ou espôntaneamente ou depois de excitações mecânicas cutâneas. As excitações cutâneas nem sempre facilitam a irradiação das contrações clônicas; em alguns casos parece haver inibição do clonus.

Os ataques surgem, para as concentrações de 10% de acetilcolina, poucos minutos depois de iniciada a experiência. Uma repetida renovação da acetilcolina, não leva sempre a um aumento da intensidade e freqüência do clônus com maior irradiação, mas, ao contrário, varias vêzes ha uma diminuição e mesmo abolição das contrações clônicas. O aumento da intensidade e freqüência das contrações clônicas dá-se nas primeiras aplicações da acetilcolina; depois há uma estabilização ou decréscimo. Se o ataque não surge nos primeiros minutos êle, em geral, não se apresenta mais. O centro que não responde mais pela renovação da acetilcolina, mostra-se ainda normalmente excitável pela correntes elétrica. As excitações mecânicas cutâneas nem sempre aumentam as contrações clônicas e facilitam a aparição das convulsões; em alalguns casos parecem provocar inibição do clônus.

O número de experiências com solução de acetilcolina a 1% não permite concluir sôbre a freqüência de aparição de contrações clônicas e ataques convulsivos; deixa claro, entretanto, que possui nítida ação excitante. Em uma das experiências empregamos solução a 0,2% com resultado positivo.

Fizemos também experiências em macacos das espécies *Macaca mulata* e *Cebus capucinus*. Da primeira espécie de macacos só obtivemos três exemplares. Em todos os casos aplicamos acetilcolina a 10% sôbre o centro do orbicular da pálpebra e obtivemos contrações clônicas fortes, mas limitadas aos

músculos em ligação com o centro excitado. Excitação mecânica cutânea provocava irradiação limitada; em nenhum caso obtivemos convulsão.

Da espécie *Cebus capucinus* dispusemos de oito exemplares. Ensaiamos obter ataques convulsivos com concentrações baixas de acetilcolina baseados na grande facilidade que tem êsses animais de reagir convulsivamente como constatamos para a estricnina (24). Os resultados são resumidos na tabela abaixo.

QUADRO II

CEBUS Nº	CONCENT. ACH.	CONTR. CLONICAS	CONVUL. DEPOIS DE (minutos)	DURAÇÃO RENOVAÇÃO (minutos)
I	1%	fortes	2'	2'
I	0,5%	fortes	—	23'
II	1%	fortes	8'	10'
II	0,5%	fracas	15'	18'
III	0,1%	fracas	—	15'
III	0,5%	fortes	—	15'
IV	0,2%	fortes	—	15'
IV	0,5%	fortes	—	23'
V	1%	fortes	27'	30'
V	0,2%	fortes	27'	20'
VI	10%	fortes	7'	8'
VI	1%	—	—	20'
VII	1%	fracas	—	20'
VII	20%	fortes	—	21
VII	10%	fortes	—	2'1
VIII	1%	fortes	—	25'
VIII	0,2%	—	—	16'

Fizemos ainda experiências sôbre a córtex de três gatos e três coelhos. Em todos os casos foi aplicado acetilcolina a 10%; dos três gatos, um deu ataque convulsivo 18 minutos depois de iniciada a aplicação da solução; os outros dois só apresentaram fenômenos motores localizados; os coelhos também apresentaram fenômenos de excitação motora mas em nenhum dos casos obtivemos ataque convulsivo. Não multiplicamos as experiências porque já tínhamos verificado a dificuldade de obter convulsões pela excitação da córtex cerebral de coelhos tanto pela estricnina como pela corrente elétrica. Ficara evidente, porém, que a acetilcolina exercia ação excitante também sôbre a córtex dêstes animais, provocando fenômenos motores.

Os macacos experimentados foram obtidos no Laboratório de Febre Amarela da Fundação Rockefeller, por intermédio dos Drs. H. A. Penna e N. W. Laemaert e Sr. A. S. Cabral a quem agradecemos.

Influência da atropina, eserina e nicotina aplicada sôbre um centro cortical submetido à ação da acetilcolina.

Como se sabe para o sistema nervoso autônomo, a eserina reforça os efeitos da acetilcolina, a atropina inibe os efeitos muscarínicos e a nicotina os nicotínicos.

Procuramos ver qual é a ação exercida por estas substâncias sôbre os efeitos provocados pela acetilcolina aplicada sôbre a córtex.

a) *eserina*: Experimentamos aplicar eserina (sulfato) em solução, sôbre centros corticais que anteriormente já tinham sido submetidos à ação acetilcolina e cujos efeitos já eram conhecidos.

A aplicação era feita depois que os efeitos da acetilcolina já tinham desaparecido. O reinício da aplicação da acetilcolina era feito quando a eserina não provocava efeitos motores que viessem interferir com os causados pela acetilcolina ou quando aquêles eram suficientemente diminutos para dar margem a comparar com os provocados pela acetilcolina (como já foi verificado a eserina possui ação excitante sôbre a córtex, produzindo fenômenos clônicos e ataques convulsivos).

As soluções de eserina empregadas eram de preparação recente. As experiências foram feitas em cães e macacos (Cebus).

Experimentamos em quatro cães tomando como base os casos em que a prévia aplicação de acetilcolina não provocava fenômenos motores ou êstes eram fracos. Como já dissemos anteriormente, as soluções concentradas de eserina fazem aparecer fenômenos clônicos intensos que podem mascarar os exercidos pela acetilcolina. Soluções a 1/10.000 de eserina não provocam efeitos motores sôbre a córtex dos cães ou êstes são de intensidade bem reduzida. Em todos os casos observados, as contrações clônicas provocadas pela acetilcolina, após o tratamento do centro com a solução de eserina, eram nitidamente mais fortes que as obtidas pela simples aplicação de acetilcolina. Em uma das experiências houve irradiação das contrações clônicas e ataque convulsivo. A seguir damos um protocolo ilustrativo da macha da experiência :

Cão. 7.400 grs. Trepanação do lado direito. Exposição da zona motora. Operação terminada às 10.20.

11.45 — Determinação do centro motor do orbicular da pálpebra. Ataque por excitação elétrica.

11.55 — Aplicação de sol. de acetilcolina a 10% sôbre o centro do orbicular.

11.58 — Renovado o papel com acetilcolina. Não há clônus. Excitação mecânica cutânea. O clônus aparece, irradia-se e forma-se forte ataque convulsivo que dura cêrca de um minuto.

12.03 — Suspensa a acetilcolina.

12.07 — Excitação mecânica do orbicular não produz mais clônus.

13.45 — Reinício da acetilcolina sôbre o mesmo centro com solução a 1%.

13.49 — Novo papel com ACh. Excitação mecânica não clônus.

13.52 — Novo papel com ACh. Excitação mecânica não clônus.

13.56 — Novo papel com ACh. Excitação mecânica não clônus.

14.00 — Novo papel com ACh. Excitação mecânica não clônus.

14.03 — O clônus continua ausente mesmo após execitação mecânica.

14.06 — Suspensa a acetilcolina.

14.20 — Início da aplicação de eserina a 1/100.00 sôbre o centro.

14.25 — Novo papel com eserina. Não há clônus pela excitação mecânica.

14.29 — Novo papel com eserina. Não há clônus pela excitação mecânica.

14.33 — Novo papel com eserina. Não há clônus pela excitação mecânica.

14.37 — Novo papel com eserina. Não há clônus pela excitação mecânica.

14.43 — Novo papel com eserina. Mesmo pela excitação mecânica prolongada não há fenômenos clônicos.

14.46 — Suspensa a eserina e reiniciada logo a aplicação de acetilcolina a 1 %. Trinta segundos depois aparição de fortíssimo clônus.

14.49 — Após algumas excitações mecânicas da pele, o clônus irradiou-se e houve ataque convulsivo fraco. O clônus continuou forte depois do ataque.

14.51 — Clônus forte.

14.55 — Novo papel com acetilcolina. Clônus forte que se propaga espontâneamente até o lábio.

14.58 — Novo ataque convulsivo forte.

15.00 — Suspensa a acetilcolina. Clônus continua forte.

15.05 — Ataque convulsivo espontâneo e de forte intensidade.

Experimentamos sôbre dois macacos cébus em que a aplicação de acetilcolina nas concentrações de 1 e 0,2% não tinham provocado efeitos motores. Pareceu-nos ser a córtex do macaco cébus mais sensível a ação da eserina do que a do cão e por isso empregamos soluções menos concentradas desta substância. Em ambos os casos houve aparição de clônus pela aplicação de acetilcolina sôbre o centro tratado pela eserina; a simples aplicação de acetilcolina tinha sido ineficaz. A seguir damos um resumo dos dois protocolos:

Cébus macho. 1.700 grs. (proveniente de Rockefeller). Trepanação. do lado direito. Exposição da zona motora. Operação terminada às 10.50.

13.45 — Início da acetilcolina a 0,2% sôbre o centro flexor dos dedos.

13.50 — Novo papel com acetilcolina. Ainda não, há contrações clônicas espontâneas ou provocadas.

O papel foi renovado com intervalos de 4-5 minutos até 14.06 quando foi suspensa a acetilcolina sem que houvessem aparecido contrações clônicas espontâneas ou provocadas pela excitação mecânica cutânea.

Às 15.06 foi experimentada uma solução de eserina à 1/5.000, aparecendo espontâneamente clônus. Pouco depois foi suspensa a eserina.

16.05 — Não há mais clônus. Iniciado o emprêgo de uma solução de eserina a 1/25.000. A eserina foi renovada com intervalos de quatro minutos até 26.25, quando foi suspensa. Durante êste intervalo não obtivemos contrações clônicas nem espontâneas nem provocadas pela excitação mecânica.

16.26 — Início da acetilcolina a 0,2% sôbre o centro eserinado.

16.27 — Clônus forte espontâneo.

16.30 — Novo papel com acetilcolina a 0,2%. O clônus continua forte e se irradia até o lábio.

16.32 — Pela excitação mecânica houve ataque convulsivo fraco.

16.34 — Suspenda a acetilcolina.

16.50 — Não há mais clônus espontâneo ou provocado.

Cébus macho. 2.100 grs. (proveniente da Rockefeller). Trepanação do lado direito. Exposição da zona motora. Determinação do centro de extensão dos dedos da pata anterior. Operação terminada às 11.15.

Às 14.30 foi experimentada acetilcolina a 10%, vindo forte ataque.

15.05 — Não há mais clônus. Início da acetilcolina a 1%. A acetilcolina foi renovada com intervalos de 4-6 minutos até às 15.25 sem que houvesse aparição de contrações clônicas espontâneas ou provocadas pelas excitações cutâneas.

16.00 — Início da eserina a 1 25.000. Houve um intervalo de 26 minutos; a segunda aplicação foi feita a 16.26 com eserina na mesma concentração da aplicação anterior. A eserina foi renovada mais três vêzes com intervalos de 5-6 minutos. Não houve durante êste intervalo contrações clônicas espontâneas ou provocadas. Logo após a suspensão da eserina foi iniciada a aplicação de acetilcolina. Empregamos uma solução à 1 200. Poucos minutos depois veio clônus fraco. Pela excitação memânica houve irradiação do clônus até a orelha.

Estas experiências mostram que a prévia aplicação de eserina sôbre um centro motor cortical reforça os efeitos motores provocados pela acetilcolina.

b) *Atropina*: Miller, Stavraki e Woonton (39) estudaram os efeitos da atropina sôbre os potenciais elétricos de um centro cortical motor submetido à ação da eserina-aceticolina. Viram que há uma diminuição das "pontas" provocadas por estas substâncias, ao mesmo tempo que há desaparição dos efeitos motores. Êstes autores não assinalam efeitos motores pela simples aplicação de acetilcolina sôbre os centros motores mas os encontraram quando aplicaram solução de eserina, a 1% ou acetilcolina e eserina simultâneamente. Os efeitos motores obtidos pela aplicação simultânea de eserina e acetilcolina podem ser devidos exclusivamente à eserina, visto que esta substância era empregada em uma concentração capazde por si só provocá-los. Isto impede também de concluir sôbre a ação da atropina nos efeitos motores da acetilcolina.

Nas experiências que realizamos, empregando doses de atropina suficientes para impedir os efeitos muscarínicos da acetilcolina, não encontramos ação inibidora nítida.

Os protocolos que se seguem resumem as experiências feitas.

Cadela. 5.200 grs. Trepanação do lado direito. Exposição da zona motora. Operação terminada às 10.10.

11.17 — Início da acetilcolina a 10%. Pouco depois clônus após excitação mecânica cutânea.

11.20 — Clônus forte mas não se irradia pela excitação mecânica.

11.23 — Injeção na safena de 5 milgrs. de sulfato de atropina.

11.24 — Clônus permanece bom. Novo papel com acetilcolina.

11.27 — Clônus bom.

11.30 — Novo papel com acetilcolina. Clônus mais fraco. Animal extremamente sensível a qualquer estímulo cutâneo ou muscular. Não houve abolição dos efeitos motores.

Cadela. 3.200 grs. Trepanação do lado direito. Exposição da zona motora. Determinação do centro do orbicular. Operação terminada às 11.10.

11.30 — Início da acetilcolina a 1%. O clônus aparece pouco depois. clônus fraco.

11.36 — Novo papel com acetilcolina. O clônus propaga-se pouco pela excitação mecânica.

11.42 — Novo papel com acetilcolina.

11.45 — Novo papel com acetilcolina. Clônus bom mas aumenta pouco pela excitação.

11.48 — Injeção na safena de 3 milgrs. de sulfato de atropina.

11.50 — Novo papel com acetilcolina a 1%.

11.52 — Clônus continua como antes. Aumenta pouco pela excitação mecânica. Não houve abolição dos fenômenos motores.

Cão. 5.200 grs. 11.30 — Trepanação do lado direito. Exposição da zona motora. Determinação do centro motor do orbicular da pálpebra.

13.40 — Acetilcolina a 1% sôbre o centro do orbicular. Pouco depois clônus.

13.44 — Renovada a acetilcolina. Clônus bom.

13.48 — Clônus continua bom. Injeção na safena de 5 milgrs. de sulfato de atropina. Novo papel com acetilcolina a 1%.

13.52 — Clônus continua bom e aumenta pela excitação mecânica cutânea.

13.54 — Clônus bem forte.

13.56 — Aplicação sôbre o centro do orbicular de uma solução de atropina a 1 p. 1000.

14.01 — Novo papel com atropina. Clônus do orbicular continua forte.

14.07 — Novo papel com acetilcolina a 1%.

14.09 — Clônus continua bom; talvez um pouco, mais fraco. Aumenta pela excitação mecânica.

Cão. 4.700 grs. Trepanação do lado direito. Exposição da zona motora. Determinação do centro do orbicular da pálpebra. Operação terminada às 11.10.

14.05 — Início da acetilcolina a 1% sôbre o centro do orbicular. O clônus apareceu pouco depois.

Como o clônus fôsse de fraca intensidade passamos às 14.35 a empregar acetilcolina a 10%. O clônus tornou-se bastante forte.

14.49 — Colocamos sôbre o centro um papel embebido em sulfato de atropina a 2/1000. O papel com atropina foi renovado de 5 em 5 minutos até 15.09.

15.12 — Acetilcolina a 10% sôbre o centro do orbicular. As contrações clônicas apareceram, porém, mais fracas. Houve certa diminuição em relação às anteriores à aplicação de atropina.

Vianna Dias também experimentou a ação da atropina, empregando doses bem maiores das que empregamos. Injetava por via endovenosa sulfato de atropina nas doses de 1 a 5,5 milgrs. por Klgr. de pêso de cão e procurou ver o efeito sôbre a predisposição aos ataques provocados pela acetilcolina e também sôbre o clônus.

A predisposição aos ataques não se alterou apreciàvelmente. Quanto ao clônus, a aplicação direta da atropina sôbre a córtex faz diminuir a intensidade das contrações musculares ou retarda sua aparição. Em alguns poucos casos não obteve mais ataques pela injeção de atropina e emprêgo da acetilcolina a 2%.

Miller, Stavraki e Woonton não investigaram a influência da atropina exclusivamente sôbre os potenciais da córtex. Não eliminaram, assim, os efeitos desta substância sôbre os citados potenciais. Limitaram-se a observar os efeitos sôbre os potenciais provocados após a aplicação de eserina-acetilcolina. Brenner e Merritt (40) viram que a aplicação direta de atropina sôbre a córtex produz alterações do eletrocorticograma comparáveis aos observados por Miller e colaboradores sôbre as "pontas" provocadas pela eserina-acetilcolina. A injeção intravenosa de atropina abolia a reação vascular provocada sôbre o centro pela aplicação da acetilcolina sem alterar sensìvelmente sua ação sôbre a atividade neurônica.

Os efeitos da atropina parecem, assim, estar mais ligados a ação depressora que esta substância exerce sôbre os centros do que a uma inibição dos efeitos muscarínicos da acetilcolina.

c) *nicotina*: Sabe-se, desde Langley, que a nicotina tem sôbre as sinapses do sistema nervoso autônomo inicialmente uma ação excitante e depois paralisante.

Procuramos ver se os efeitos da acetilcolina seriam impedidos pela nicotina. A forte ação excitante exercida pela nicotina sôbre a córtex cerebral impediu de observar os efeitos da acetilcolina, mesmo quando empregavamos concentrações de nicotina extremamente elevadas. Em uma das experiência chegamos a empregar uma solução de nicotina a 50% sem que houvesse inibição das contrações clônicas e dos ataques provocados pela própria nicotina.

Cão. 4.700 grs. Trepanação do lado direito. Exposição da zona motora. Determinação do centro do orbicular da pálpebra.

Tempo O — Acetilcolina a 1% sôbre o orbicular.

4 min. — Renovada a acetilcolina. Clônus fraco.
8 " 30 seg. — Renovada a acetilcolina. Clônus ainda fraco.
12 " — Acetilcolina a 10%.
13 " 30 seg. — Clônus aumentou muito. Pela excitação mecânica veio ataque forte que durou dois minutos.
18 " — Injeção na safena de 1 cm3 de uma solução de nicotina em solução a 2 p. 1000. Forte hiperpnéia.
23 " — Renovada a acetilcolina a 10%.
25 " — Clônus e depois ataque que durou 2 min. e 30 seg.
30 " — Clônus forte. Aplicação sôbre o centro de nicotina a 2% 2 p. 1000.
33 " — Clônus e depois forte ataque que durou 3 minutos e 20 segundos.
36 " — Aplicação de nicotina em solução a 50%.
37 " 20 seg. — Forte ataque espontâneo que durou 3 minutos e 4 segundos.
40 " — Nova aplicação de nicotina a 50%. Clônus muito forte.
41 " — Novo ataque espontâneo. A nicotina foi renovada mais duas vêzes. O clônus permaneceu sempre muito forte.
55 " — Suspensa a nicotina por haver lesão da córtex; provàvelmente devida a concentração da nicotina. O clônus continuava fortíssimo. Não foi obtido paralisante ou diminuição das contrações clônicas produzidas pela própria nicotina em grau suficiente para permitir avaliar as provocadas pela acetilcolina.

Em experiência anteriores tínhamos ensaiado concentrações de nicotina a 2 e 10% sempre com os mesmos resultados. Êstes fatos têm explicação nas observações de Rizzolo (41) que assinalou ter a nicotina a 1% ação excitante sôbre a substância branca da córtex, provocando clônus e ataque.

IRRADIAÇÃO DOS ATAQUES CONVULSIVOS

A questão do mecanismo de irradiação dos ataques convulsivos corticais experimentais tem interessado a numerosos pesquisadores e é, ainda hoje, problema aberto.

Bubnoff e Heidenhain admitiam que havia uma transmissão do "estado epiléptico" ao outro hemisfério cerebral, mas as experiências de François-Franck e Pitres infirmaram essa hipótese. Êstes autores mostraram que os ataques convulsivos podiam se generalizar num animal em que havia sido extirpado o outro hemisfério cerebral. A generalização se dava em um ponto localizado abaixo da córtex.

A questão vem sendo retomada de tempo em tempo e, ainda recentemente, Erickson (42) fez um estudo das vias de generalização do ataque. Uma exposição minuciosa da questão levar-nos-ia a um ponto distante do nosso objetivo atual.

Uma boa parte dos autores que se tem interessado pela natureza da descarga epiléptica, admite ser esta uma "after discharge" dos centros nervosos.

Procuramos encarar a questão por outro ângulo. Seja a descarga epiléptica uma "after discharge" que se propaga, ou seja êste "estado epiléptico" de uma natureza ainda não definida, na sua irradiação aos outros pontos do sistema nervoso, essa descarga epiléptica atravessa sinapses que devem representar barreiras naturais.

Se a passagem pelas sinapses faz-se por um mediador químico do tipo da acetilcolina, isto é, se as sinapses centrais são colinérgicas, como admitem algumas hipótese, poderíamos perguntar se os fatôres que impedem a destruição do mediador químico facilitam a descarga epiléptica. Seria a persistência nos meios celulares ou uma continuada produção de um agente químico que formaria a facilitaria a transmissão da "after-discharge", como discute Bronk (42) para o gânglio cervical superior.

Experimentamos a ação sôbre a irradiação do clônus e formação de ataque convulsivo, de três substâncias que facilitam o acumulo da acetilcolina por inibição da colinesterase: eserina, prostigmina e morfina.

A ação inibidora da eserina sôbre a colinesterase foi estabelecida por Loewy e Navratil no período inicial dos estudos sôbre os mediadores químicos. Também a prostigmina possui forte ação inibidora sôbre a colinesterase, como o demonstrou Roepke.

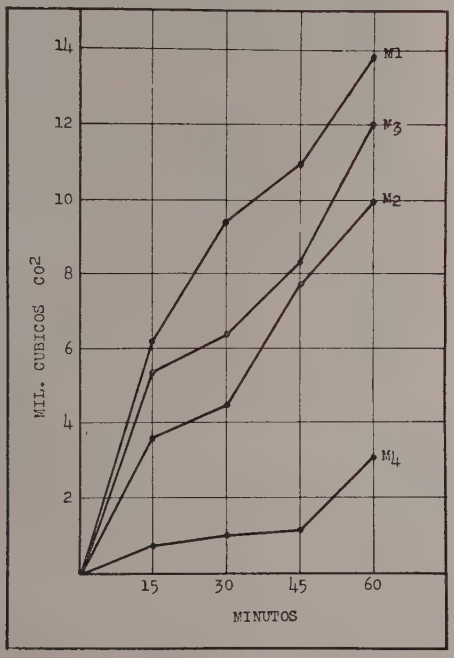
A ação inibidora da morfina sôbre a colinesterase já havia sido verificada por Loewy, mas recentemente a questão foi de novo retomada.

Bernheim e Bernheim (43) mostraram que a morfina, mesmo em pequenas concentrações, inibe a colinesterase de diversos órgãos, inclusive de cérebro.

Quastel e Tennenbaum (44) experimentaram a ação da morfina sôbre a contração do músculo dorsal da sanguesuga provocada pela acetilcolina e viram que esta é inibida. Estas experiências não provam que a morfina não tenha ação inibidora sôbre a colinesterase.

Slaughter e Gross, baseados na ação sinérgica da morfina sôbre os efeitos da eserina e prostigmina, concluem que a morfina tem uma ação colinérgica, mas que esta não se faz sentir sôbre a colinesterase *in vitro;* ela só se manifesta *in vivo* (Slaughter e Lackey) (45).

Idêntica ação inibidora também encontraram Kuhn e Surles (46) e Edie (47), empregando técnicas diferentes.



M_1, M_2, M_3, M_4 indicam os manômetros com a seguinte seriação:

Manômetro	Cérebro	Acetilc.	Morfina	Eserina	Ringer
1	1cm3	0,05cm3	—	—	5cm3
2	1cm3	0,05cm3	0,3cm3	—	4,7cm3
3	1cm3	0,05cm3	0,3cm3	—	4,7cm3
4	1cm3	0,05cm3	—	0,1cm3	4,9cm3

Também tivemos ocasião de ensaior a ação da morfina sôbre a colinesterase de cérebro de frangos. A verificação foi feita empregando a técnica de Amon (48), que consiste em medir em manômetro de Warburg (*) a quantidade de CO^2 desprendida pela ação do ácido acético resultante da hidrólise da acetilcolina sôbre o bicarbonato de sódio.

Na fig. 1 está representado em ordenadas o volume de $C0^2$ desprendido e em abcissas o tempo. Aí vemos, comparativamente, a influência inibidora da morfina e da eserina e os valores encontrados sem a interferência destas duas substâncias. A ação inibidora da morfina sôbre a colinesterase é nítida, porém, bem menor do que a exercida pela eserina.

A emulsão de cérebro empregada consistiu em 20 milgr. de substância cinzenta de cérebro de frango triturados em 10 cm3 de Ringer. A solução de acetilcolina era a 10%; a de morfina a 1% e a de eserina a 1% 1 p. 1000.

Damos a seguir os quadros com os resultados da influência da eserina, prostigmina e morfina sôbre a aparição de convulsões pela excitação química de um ponto motor cortical.

QUADRO III

Influência da eserina e prostigmina

CÃO	ACETILCOLINA	TEMPO EM MINUTOS	CLONUS	ATAQUE	SUBSTANCIA	ACETILCOLINA	TEMPO EM MINUTOS	CLONUS	ATAQUE
1	10%	25	fraco	não	prost.	10%	20	fraco	não
2	10%	30	fraco	não	prost.	10%	30	fraco	ataque
3	10%	25	forte	não	prost.	10%	25	forte	não
4	10%	30	forte	não	eser.	10%	30	fraco	não
5	1%	30	fraco	não	eser.	1%	35	forte	não
6	10%	17	fraco	não	prost.	10%	22	fraco	não
7	10%	40	forte	não	eser	10%	25	fraco	não

No quadro acima a 3.ª e 8.ª coluna marcam o tempo que durou a aplicação de acetilcolina sôbre o centro. O papel embebido na solução foi regularmente renovado com intervalos de 4-5 minutos.

Antes da injeção de eserina e prostigmina, o animal era injetado com atropina em dose pequena que não altera a predisposição do animal aos ataques e impede que surjam os fenômenos vasculares. A eserina e prostigmina foram injetadas por via venosa. As doses foram variáveis mas em todos os casos suficientes para exercer ação inibidora sôbre a colinesterase. Em alguns casos atingimos a doses que já aprovocavam fibrilações musculares.

(*) Essas experiências foram feitas no Departamento de Fisiologia do Instituto Biológico de S. Paulo. Queremos agradecer ao Dr. H. da Rocha Lima, Diretor do Instituto que permitiu realizar as experiências e ao Dr. Paulo E. Galvão, Chefe do Departamento de Fisiologia, que nos orientou na técnica.

Com a morfina os resultados foram os seguintes:

QUADRO IV

Influéncia da morfina

CÃO	ACETILCOLINA	TEMPO EM MINUTOS	CLONUS	ATAQUE	SUBSTANTANCI	ACETILCOLINA	TEMPO EM MINUTOS	CLONUS	ATAQUE
1	10%	30	não	não	Cl. morf.	10%	30	não	não
2	1%	30	fraco	não	Cl. morf.	1%	4	forte	forte
3	1%	30	fraco	não	Cl. morf.	10%	13	forte	forte
4	10%	17	forte	não	Cl. morf.	1%	14	forte	forte
5	5%	30	forte	não	Cl. morf.	5%	1	forte	forte
5	—	—	—	—	Cl. morf.	1%	2	forte	forte
6	10%	20	fraco	não	Cl. morf.	10%	5	forte	forte
7	10%	30	fraco	não	Cl. morf.	10%	3	forte	forte
8	1%	25	fraco	não	Cl. morf.	1%	23	forte	não
9	10%	32	forte	não	Cl. morf.	10%	30	forte	não

As injeções de morfina eram feitas por via intra-peritoneal. As doses empregadas foram de 1 a 2 ctgrs. por Klgr. de pêso de animal. Depois de injetada a morfina, aguardava-se um intervalo de 1 a 2 horas para reiniciar a excitação do centro cortical.

Na 8.ª coluna está indicado o tempo que decorria entre o início da excitação e o aparecimento do ataque. Quando êste não se apresentava, a excitação era continuada até perfazer um tempo igual ao empregado antes da injeção de morfina.

Dos resultados acima vê-se que a morfina tem uma ação facilitante sôbre a aparição das convulsões pela excitação da córtez cerebral do cão com a acetilcolina, nìtidamente maior do que a eserina. Com a eserina e prostigmina sòmente em um caso obtivemos ataque convulsivo, depois da injeção dessas substâncias. Com a morfina em seis das nove experiências houve facilitação e os ataques sobrevieram com relativa facilidade.

Estas experiências não levam a concluir que na generalização do clônus e formação do ataque não intervenha a formação e acúmulo de alguma substância do tipo da acetilcolina, mas que esta condição não deve ser, por si só, suficiente; outros fatôres devem ser considerados.

CONCLUSÕES

1) As soluções de acetilcolina aplicadas sôbre a córtex cerebral motora de cães, gatos, macacos e coelhos, provocam forte reação motora localizada. Os resultados negativos ou duvidosos encontrados por outros autores podem ser explicados por uma influência dos anestésicos empregados.

2) Em cães, macacos e gatos esta ação excitante pode levar os animais a apresentar crises convulsivas epileptiformes.
3) A aplicação sôbre a córtex de solução de eserina aumenta os efeitos excitantes de acetilcolina.
4) A injeção endovenosa de atropina, em dose suficiente para impedir os efeitos "muscarínicos" ou a aplicação local de concetrações relativamente baixas não fazem desaparecer os efeitos da acetilcolina.
5) Com a aplicação sôbre a córtex de fortes doses de nicotina não se conseguiu efeito paralisante que permitisse verificar se os efeitos da acetilcolina sôbre a córtex eram do tipo "nicotínico".
6) As injeções de eserina e prostigmina não têm sensível efeito facilitante na irradiação dos ataques produzidos pela acetilcolina.
7) A morfina possui forte efeito facilitante sôbre a irradiação dos ataques convulsivos.

SUMMARY

The author has studied the influence of acetylcholine solutions directly applied on the motor cortex of dogs, cats monkeys and rabbits.

For this purpose small squares of filter paper were soaked in the acetylcholine solution and soon afterwards laid on the motor cortex. Solutions varying from 0,2 to 10 per cent have been experimented.

It has been shown that local application of the solutions on the motor points, previously localised by induction coil, produced motor reactions.

It has been found, in the dogs that 10 per cent acetylcholine solutions cause localised muscular twitchings (clonus) in almost all the animals experimented. Generalised epileptiform convulsions were obtained in 44,4% of the dogs. Convulsions were also obtained by employing 1 per cent solution of acetylcholine. Definite response has been obtained with 0,2 per cent solution. Failure of motor action, pointed out by other authors, has been related to the use of anesthetics. Convulsions were easily produced by rapid light mechanical stimulations of the skin covering the muscles in conection with the excited motor point, and the application on the motor point of acetylcholine.

The results on monkeys can be summarised as follows. Two species of monkeys were experimented: *Cebus capucinus* and *Macaca mulata*. In the monkeys *C. capucinus* generalised convulsive reactions were induced with actylcholine solutions in a concentration as low as 0,5 per cent. Motor reaction or convulsive seizeres were obtained in seven of the eight monkeys used. Three monkeys *M. mulata* were stimulated with 10 per cent acetyl-

choline solution but only localised muscular contraction hae been observed. Similar results has been obtained on the motor cortex of cats and rabbits. One of the three cats employed has shown epileptiform convulsions and the remaining only localised muscular contractions. In the rabbits muscular twitchings have been also induced.

The sensitizing power of eserine on the action of acetylcholine has been also searched. The results indicate that a previous application of eserine solution on the motor center, potentiates the action of acetylcholine. The intensity of the muscular twitchings is greater than the obtained before the application of the eserine solution. Generalised epileptiform convulsions sometimes appeared following the use of lower concentrations of acetylcholine than those previously employed.

Experiments have been carried out by injecting eserine and prostigmine by parenteral route.

A dosis sufficient for induce small muscular tremors did not enhance obviously the motor effects produced by the application of the acetylcholine solutions on the motor cortex. From seven dogs experimented, all previously tested for convulsive seizures by application of 1 and 10 per cent acetylcholine solution with negative results, only one has shown epileptiform convulsions after the injection of prostigmine.

Morphine has also been tested as facilitating substance for convulsions induced by acetylcholine.

Six from the nine dogs submitted to the experiments, developed epileptiform seizures after injection of morphine and stimulation of the motor cortex with acetylcholine. (Table IV).

In another series of experiments atropine and nicotine have been studied as for to their action on the motor effects of acetylcholine. Nicotine has a strong convulsant action, even when employed in very high concentration. Since a depressant effect has not appeared even by the applications of high concentrations of nicotine in the motor corteõ of dogs, unlike the classical observations for the autonomus nervous system, it was not possible to verify the action of acetylcloline on a motor center paralised by nicotine.. It is important to note that the motor phenomena observed after the first aplication of acetylcholine, can desappear by the renewal of the pieces of filter paper soaked in the acetylcholine solution.

Atropine, either applied on the motor point in low concentration, or injected in sufficient amount for inhibiting the "muscarinic effects" of acetylcholine on the autonomous nervous system, did not prevent the motor reactions of acetylcholine on the cerebral cortex.

BIBLIOGRAFIA

1) Albertoni, P.,

1887. Em François-Franck "Lençons sur les fonctions motrices du cerveau et sur l'épilepsie cérébrale", pg. 95.

2) Luciani e Tamburini.

1886. Em Luciani, L. und Seppilli, G., "Die Functions-Localisation auf der Grosshirnrinde", pg. 339.

3) Luciani, L.

1923. Fisiologia dell'uomo, pg. 715, 6.ª Ed.

4) Binswanger

1897. Em Ch. Richet "Dictionnaire de Physiologie", vol. II.

5) Ozorio de Almeida, M. et Moussatché, H.

1936. L'excitation électrique directe de la moelle épinière, chez la grenouille, ne produit pas des attaques épileptiformes.
C. Rend. Soc. Biol. 121, 774.

6) Lapinsky, M.

1921. Zur Frage der Rolle des Rückmark bei epileptische Krämpfe.
Neurol. Zentr. 39, 324.

7) François-Franck et Pitres, A.

1883. Recherches experimentales et critiques sur les convulsions épileptiformes d'origine corticale.
Arch. Physiol. 2 (troisième serie), 1.

8) Luciani, L. e Tamburini

1887. Em François-Franck "Lençons sur les fonctions motrices du cerveau et sur l'épilepsie cérébrale", pg. 303.

9) Ozorio de Almeida, M.

1933. Sur une attaque épileptiforme produite par le refroidissement brusque de la moelle de la grenouille.
C. Rend. Soc. Biol. 115, 78.

10) Speransky, A.

1926. La congelation des tissue; procédé d'obtention de l'autoneurotoxine et d'autres autotoxines cellulaires (Note preliminaire).
Ann. Inst. Pasteur, 40, 213.

11) Claude Bernard,

1863. Leçons sur les substances toxiques e medicamenteuses.

12) Landcis, L.

1887. Ueber tipische; recedivirende Krampfanfälle, erzeugt durch Behandlung der Grosshirnrinde mittelst chemisch wirksamer Substanzen und über cerebrale Chorea.
Deut. Med. Woch. pg. 685.

13) Baglioni, S. et Magnini, M.

1909. Action de quelques substances chimiques sur les zones excitables de l'ecorce cérébrale du chien.
Arch. Ital. Biol. 52, 349.

14) Baglioni, S. e Amantea, G.

1914. Il metodo della locale stimulazione chimica nello studio dei centri corticali.
Arch. Farmac. Sperim. 17, 302.

15) Sergi, S.

1902. L'azione del curaro sulle zone eccitabili del cervello della cavia. (Citado em Baglioni e Magnini (13), pg 351).
Arch. Farmac. Sperim. 1.

16) Baglioni, S.

1904. Physiologische Eigenschaften der sensiblen und motorischen Rückenmarkeelemente.
Zeit. Allgem. Physiolog. 4, 113.

17) Baglioni, S. e Amantea, G.

1912. Il problema della localizzazione e della natura funzionale dei centro corticali studiati col metodo della stimulazioni chimica.
Melanges Biologiques-Livre dedié a Ch. Richet., pg. 21.

18) Dusser de Barenne, J. G.

1916. Experimental researchs on sensory localizations in the cerebral cortex.
Quart. Jour. Experim. Physiol. 9, 355.

19) Dusser de Barenne, J. G.

1911. Sulla azione elettiva della stricnina.
Arch. Farmac. Sperim. 10, 204.

20) Amantea, G.

1915. Sull raporto fra centri corticali del giro sigmoideo e sensibilitá cutanea nel cane.
Arch. Ital. Biol. 62, 143.

21) Amantea, G.

1920. Epilessia sperimentale da eccitamenti afferenti.
Il Policlinico, 27, 1.

22) Dusser de Barenne, J. G.

1924. Experimental researchs on cerebral localization in the cerebral cortex of the monkey (Macacus).
Proc. Royal Soc., B. 96, 272.

23) Ozorio de Almeida, M., Moussatché, H. et Vianna Dias, M.

1937. Action de quelques anesthésiques sur l'attaque épileptiforme par refroidissement brusque de la moelle chez la grenouille sud-americaine.
C. Rend. Soc. Biol. 117, 720.

24) Moussatché, H. and Vianna Dias, M.

1939. On the Amantea's epilepsy on the monkey.
Liv. Homenagem Profs. A. e M. Ozorio de Almeida, pg. 457.

25) Rizzolo, A.

E'tudes experimentales sur l'excitabilité de l'écorce cérébrele du Chien. Dissertation. (D.Sc.). Paris.

26) Loewy, O.

1937. Strychninerregung und Acetylcholingehalt des Zentralnervensystem.
Naturwissench. 25, 526.
(Resumo do Brit. Chem. Physiol. Abst. Oct. 1937, pg. 391).

27) Cortell, R., Feldman, J. and Gellhorn, E.

1941. Studies on cholinesterase activity and acetylcholin content of the central nervous system.
Amer. Jour. Physiol.

28) Fegler, J., Kowarzyk, H. und Lelusz-Lachowicz, Z. I.

1938. Über den Einfluss von Tetanus-Toxin un Strychnin auf den Acetylcholingehalt des Zentral Nervensystem. — II) — Über den Einfluss von Strychninerregung auf den Acetylcholingehalt im Nervensystem und über dessen aufhebung durch Dial-Narkose.
Klin. Wochensc. 17, 240, 667.

29) Gallerani e Lussana

1891. Sensibilité de l'écorce cerebrale á l'excitation chimique. Contribuition á l'etude de la pathologie de l'épilepsie et de la chorée.
Arch. Ital. Biol. 15, 396.

30) Amantea, G.

1920. Sull'azione di varii alcaloidi applicati direttamente sui centro corticali del giro sigmoideo del cane.
Arch. Farmac. Sperim. 30, 3.

31) Feldberg, W. und Minz. B.

1931. Wirkung von Azetylcholin auf die Nebennieren.
Arch. Exp. Pharmak. 163, 66.

32) Freytag, A. und Schilf, E.

1932. Über die Resorption von Kreislaufgiften (Adrenalin, Azetylcholin, Histamin) aus dem Zentralnervensystem.
Zeit. f. Neurol. 139, 35.

33) Rosenbaum, H.

1939. Experiments concerning the problem of chemical mediation in the central nervous system.
Arch. Internat. Pharmacod. 63, 417.

34) Schilf, E. und Sternberg, W. F.

1932. Über die Wirkung von Azetylcholin auf Ganglienzellen.
Arch. Exper. Pharmak. 166, 371.

35) Bonnet, V. et Bremer, F.

1937. Action du potassium, du calcium et de l'acetylcholine sur les activités électriques spontanées et provoquées de l'écorce cérebrale.
C. R. Soc. Biol. 126, 1271.

36) Miller, F. R., Stavraki, G. W. and Woonton, G. A.

1938. Effects of eserine, acetylcholine and atropine on the electroencephalogram.
Amer. Jour. Physiol. 123, 147.

37) Moussatché, H at Vianna Dias, M.

1941. Sur l'action convulsivante de l'acetylcholine.
Rev. Brasil. Biol. 1, 457.

38) Longo, V.

1940. Azione dell' acetilcolina applicata diretamente sulla corteccia cerebrale del cane.
Arch. Fisiol. 40, 348.

39) Miller, F. R., Stavraki, G. W. and Woonton, G. A.

1940. Effects of eserine, acetylcholine and atropine on the electrocarticogram.
Jour. of Neurophysiol. 3, 131.

40) Brenner, Ch. and Merritt, H. H.

1942. Effect of certain choline derivatives on the electrical activity of the cortex.
Arch. Neurol. and Psychiat. 48, 382.

41) Rizzolo, A.

1930. Clonus and generalized epileptiform convulsions caused by local applications of strophantin, thein and nicotin on the cephalic end of the central nervous system.
Arch. Farmacol. Sper. Scien. Affini. 50, 16.

42) Erickson, Th.

1940. Spread of the epileptic discharge: An experimental study of the after-discharge induced by electrical stimulation of the cerebral cortex.
Arch. Neurol. and Psychiat. 43, 429.

42a) Bronk, D. W.

1939. Synaptic mechanism in sympathetic ganglia.
Jour. of Neurophysiol. 2, 380.

43) Bernheim, F. and Bernheim, M.

1936. Action of drugs on choline esterase of the brain.
Jour. of Pharmac. 57, 427.

44) Quastel, J. H. and Tennenbaum, M.

1937. The action of morphin and its derivatives on the contractions of leech muscle due to acetylcholine, choline and nicotine.
Jour. of Pharmac. 60, 228.

45) Slaughter, D. and Lackey, R. W.

1940. Effect of morphine sulfate on the serum choline esterase. Proc. Soc. Exp. Biol. — 45, 8.

46) Kuhn, H. H. and Surles, D.

1938. The action of various members of the morphine series and emetine on the choline esterase of the brain. Arch. Internat. Pharmac. 58, 88.

47) Eadie, G. S.

1945. The inhibition of cholinesterase by morphine *in vitro*. Jour. Biolog. Chem. 138, 597.

48) Amon, R.

1933. Die Fermentative Spaltung des Acetylcholins. Pflug. Arch. 233, 486.

Profilaxia da anemia ancilostomótica — Sindrome de carencia (*)

pelos

Drs. W. O. Cruz e R. Pimenta de Mello

(Com 11 gráficos, 1 quadro e 17 tabelas no texto)

1 — Estado atual dos conhecimentos sôbre a anemia ancilostomótica.

2 — Profilaxia da ancilostomose — Infestação helmíntica.

3 — Profilaxia da anemia ancilostomótica — Síndrome de carência. Sais de ferro empregados e suas propriedades.

4 — Parte experimental.

5 — Interpretação geral dos resultados.

Sumário.

Bibliografia.

Protocolo.

1 — ESTADO ATUAL DOS CONHECIMENTOS SOBRE ANEMIA ANCILOSTOMÓTICA

Até cêrca de 1930, a doença já de há muito conhecida nas regiões tropicais, constituída por um conjunto de sintomas que a tornavam fàcilmente reconhecível à primeira vista (apatia, grande descoramento das mucosas e pele, dispnéia ao esfôrço, muitas vêzes edemas generalizados, dores no epigástrio, sensação de batimento no ouvido e cabeça, cefaléia, perversão do apetite), foi encarada como conseqüência exclusiva de um parasitismo intes-

---

(*) Trabalho da Seção de Hematologia auxiliada por benemerência do Dr. Guilherme Guinle.

tinal dos helmintos hospedeiros do homem — *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. Todos os tratados de Medicina Tropical até esta época se concentravam em pôrmenores sôbre o ciclo evolutivo dêsses helmintos, suas propriedades biológicas, sendo a profilaxia e a terapêutica desta doença norteadas exclusivamente para eliminação dêste agente predador. A doença que os clínicos de antigamente oportunamente denominavam de Anemia tropical foi interpretada como conseqüência de uma infestação e colocada entre as afecções descritas pela Parasitologia.

Trabalhos dos últimos 15 anos trouxeram contribuições que implicam em nova orientação profiláctica e terapêutica em virtude de conceitos que vieram alargar a interpretação etiológica desta anemia. (1) Foi assinalada a identidade do aspecto clínico da Anemia tropical e outras anemias graves, hematològicamente semelhantes. Verificou-se que a Anemia tropical revelava-se ùnicamente em indivíduos de condição alimentar qualitativamente deficiente. Diferentes trabalhos nos informaram que, mediante a administração de doses adequadas de qualquer sal de ferro, pode-se obter uma dramática cura da anemia, mesmo permitindo aos helmintos a continuação de sua ação predadora sôbre o intestino humano. (2) (3) Trabalhos nos quais foi meticulosamente evitada a ingestão de sais de ferro, usando-se ùnicamente medicação anti-helmíntica, mostraram ser impossível forçar o desaparecimento dos principais sintomas da doença, mesmo que para isso fôssem empregados longos períodos de tempo. Êstes e ainda outros fatos bem documentados vieram mostrar que a Anemia tropical é uma típica doença de carência. O conceito moderno indica que só em indivíduos predispostos a uma carência de ferro por alimentação defeituosa pode uma infestação por helmintos, da família *Ancylostomidae*, produzir anemia grave, por sua vez responsável pelos sintomas importantes desta doença. Assim parece bem demonstrado que a Anemia tropical é conseqüência de uma infestação helmíntica instalada em um organismo pré-carenciado. Uma vez a doença estabelecida, o fator etiológico carencial deverá se tornar o cuidado principal do médico clínico. Quanto mais grave fôr o quadro da Anemia tropical tanto mais urgente será a medicação marcial e tanto mais contra-indicada a medicação anti-helmíntica. Também quanto mais intensa é uma zona assolada por essa anemia, tanto mais premente se faz sentir nestas regiões o largo emprêgo do ferro como agente profilático contra a instalação de anemias graves.

O presente trabalho procura elucidar dificuldades inerentes ao emprêgo do ferro na profilaxia em massa, de zonas onde a Ancilostomose é endêmica. E' uma tentativa de se substituir por prevenção da carência a prevenção da infestação, e assim trazer para a profilaxia os benéficos resultados já obtidos na terapêutica.

2 — PROFILAXIA DA ANCILOSTOMOSE — INFESTAÇÃO HELMÍNTICA

A profilaxia da ancilostomose até os dias de hoje consistiu *exclusivamente* na prevenção da infestação humana pelos ancilostomídeos. As primeiras tentativas com respeito a esta profilaxia em massa foram realizadas pela Fundação Rockefeller, a conhecida instituição norte-americana, em período de 1910-14. Estas campanhas profiláticas, bastante desenvolvidas, foram levadas a efeito principalmente no sul dos Estados Unidos e em vários países da América do Sul (Paraguai, Colômbia, etc.) (4) O trabalho consistia na instalação de latrinas e na administração de anti-helmínticos aos indivíduos infestados. Outros autores, em Tratados de Medicina Tropical ou em publicações esparsas, preconizam a realização de campanhas profiláctica de maneira mais ou menos semelhante. Tomamos ao acaso alguns autores em diferentes partes do globo. ALBERTO ABBADIE, na Argentina, (5) expôs métodos profiláctico da ancilostomose, compreendendo a eliminação dos parasitos por meio de anti-helmínticos, a construção e o uso de latrinas, o uso de calçado e a educação sanitária do povo. VON WALTER BUSSMAN (6), na Alemanha, como medida profiláctica aconselha o uso de antihelmínticos procurando-se também evitar a contaminação pela pele. GAYLOR ANDERSON e MARGARET ARNSTEIN, nos Estados Unidos (7) escrevem: "Effective control is established only through sanitary measures for the safe disposal of all human feces. As the infestation rate is highest in the rural areas and among the poorer classes, which are adequate if properly built and consistently used. Surveys to find infected persons and bring them under treatment are of value in reducing the quantity of spread and increasing the well-being of those with previously unrecognized infection. Protective clothing, especially shoes, also reduces the risk of infestation. Neither treatment nor protective clothing will ever yeld permanent results in the absence of sanitation". KIRK, na Inglaterra (8), transcreve diversos tipos de fichas utilizadas pela Rockefeller Foundation (International Health Board), nas quais são anotados os tipos de latrinas, o tratamento pelos anti-helmínticos e os exames de fezes (pesquisa de ancilóstomos e outros helmintos). SMILLIE, nos Estados Unidos (6), grande autoridade em assuntos de profilaxia, escreve: "Parents should not be given the vermifuge to administer to the children at home since all effective vermifuges that have been developed have some degree of toxicity, and should be administered under the watchful eye of a physician, Relief foll wing treatment is almost immediate, but the re-

sults are temporary. An essential step in the control of the disease is an active educational program which will emphasive the simple epidemiological features of the disease. The most satisfactory method of permanent control of the disease is the installation and use sanitary privies".

Tôdas as campanhas profiláticas descritas acima, postas em prática em diferentes lugares do globo e por organizações de grandes possibilidades executivas, foram *teòricamente* úteis na eliminação desta doença. De fato, as medidas de ordem sanitária, como a educação popular sôbre o ciclo biológico do helminto, a construção de fossas e latrinas e o conselho de uso de calçado, são, como medidas gerais de higiene, um ganho para a saúde do povo. O emprêgo de anti-helmínticos, *mesmo teòricamente,* é de efeito duvidoso, pois sem cuidados para evitar a reinfestação, uma passageira eliminação do parasitismo, pouco auxília o homem rural. A significação prática, entretanto, dêsses métodos profiláticos mostraram um aspecto bastante desencorajador. Aliás, na história da medicina são conhecidos vários dêstes contrastes flagrantes entre medidas originadas no gabinete e a sua real eficiência prática. Outro caso bem típico observou-se quando se verificou a etiologia e a transmissão da malária. Era crença, entre os sanitaristas dêsse tempo, que com medidas profiláticas e terapêuticas adequadas, seria essa doença ràpidamente banida dos locais assolados. No ponto de vista epidemiológico mundial, sôbre a incidência do impaludismo, muito pouco adiantaram os trabalhos de profilaxia. Na verdade, empregando enorme numerário, conseguiu-se banir a malária de delimitadas regiões, e assim também se conseguiria em relação com a ancilostomose, mediante o processo profiláctico clássico que equivale a uma civilização a toque de caixa dos locais em questão, uma sorte de higienização artificial dos habitantes da região. A ingrata tarefa de pregar o abandono de habitos enraizados, como o aconselhar o uso de calçados e a evacuação em lugares apropriados, não produziu no Brasil os resultados esperados. Como a ancilostomose é doença crônica, que insidiosamente mina pouco a pouco uma civilização, ao contrário da malária, que em epidemias graves elimina grande número de pessoas, não foram na primeira executadas medidas drásticas como em alguns locais foram feitas em relação à malária. Sôbre êste caráter crônico de anemia ancilostomctica e o relativo descaso dos higienistas será útil lembrar aqui a citação de KIRK": (8) "The importance of hookworm infection as contributory factor in causing the backward condition of tropical races is now pretty well appreciated by the medical profession in the tropics, but the general public do not as yet

appear to have grasped this, if one may judge from the prevailling apathy regarding the institution of means for its control. One does not expect to find any very great enlightenment among the general mass of the people, the great majority of whom are illiterate, but one might expect that the governing and executive classes would manifest some degree of practical interest in a subject upon which the successful issue of their labours depends to a considerable extent. Though there are notable exceptions, it must regretfully be stated that, as a general rule, no real practical interest has so far been taken in this particular branch of hygienic work, in spite of the efforts that have been made by the sanitary advisers of governments, trade corporations, and other large employers of labour in the torrid zone."

O insucesso prático da profilaxia anti-helmíntica na ancilostomose é mais evidenciado examinando-se os locais onde esta doença é endêmica. A incidência da infestação e da anemia é pràticamente a mesma após decorrer algum tempo de campanha profiláctica. Empìricamente, disso tivemos noção pela facilidade com que obtivemos os doentes examinados no presente trabalho, retirados de zonas suburbanas da capital da República, zonas estas que nos forneceram com a mesma facilidade cêrca de 50 casos por nós observados há 15 anos atrás. Não é de nosso conhecimento que houvesse qualquer declínio na incidência desta doença no Brasil, apesar de numerosas campanhas profiláctica na base de verbas "empregadas na aquisição, acondicionamento e transporte de material de instalação das unidades de demonstração e do que se destinar a medicações anti-helmínticas e às instalações sanitárias, inclusive fossas" (trecho retirado de um relatório sôbre campanhas sanitárias a serem realizadas em 1945, no Brasil).

3 — PROFILAXIA DA ANEMIA ANCILOSTOMÓTICA — SÍNDROME DE CARÊNCIA

A primeira doença de carência prevenida por métodos profiláctico consistindo na administração da substância em falta foi o bócio endêmico provocado por insuficiência de iôdo. A profilaxia iódica do bócio endêmico ou endemia bócio-cretínica é realizada pela iodetação do sal de cozinha, na proporção de 5 miligramas de iodeto de potássio por quilo de sal. A profilaxia

da anemia ancilostomótica baseada numa maior ingestão de ferro que a encontrada nos alimentos habituais, visa conseguir um fim semelhante ao já observado em condições naturais, quando nas zonas infestadas predomina uma alimentação excepcionalmente rica em ferro. Estas regiões, que se poderiam denominar de portadores de parasitos, foram descritas em diferentes lugares do globo. Os helmintos da família *Ancylostomidae* são nestas regiões perfeitamente inócuos no ponto de vista de Saúde Pública. (10).

A idéia consiste em contaminar alimentos habitualmente consumidos pela classe social assolada pela anemia ancilostomótica, com um sal de ferro em dose hematològicamente adequada. As dificuldades para êsse fim não são pequenas, se compararmos com a profilaxia do bócio endêmico, pois se no bócio são suficientes 0.005 g de iodeto de potássio ou seja 0.0038 g de iôdo metálico por dia, para a anemia ancilostomótica, procurando administrar uma dose seguramente efetiva, temos que empregar algumas dezenas de centigramas, por dia, do sal de ferro utilizado. Estas dificuldades podem ser catalogadas da seguinte maneira:

1.° O sal de ferro deve ser tal que na quantidade desejada não interfira no paladar a ponto de tornar a alimentação impraticável.

2.° O sal de ferro deve possuir razoável estabilidade quando misturado ao alimento escolhido para contaminação, em período de tempo que abranja pelo menos aquêle decorrente entre a distribuição do produto e o seu consumo.

3.° O aspecto físico do alimento contaminado não deve ser alterado a ponto de se suspeitar a dita contaminação. Por conseguinte o sal de ferro deve ter uma coloração que não interfira com a tonalidade do alimento contaminado.

4.° O sal de ferro empregado deve ser hematològicamente ativo em doses pequenas.

5.° O sal de ferro empregado deve ser de baixo custo e de fácil obtenção ou preparo.

Estudos dos sais de ferro: — Tivemos oportunidade de empregar diversos sais de ferro. Muitos dêles foram abandonados quer pela sua côr, que alterava intensamente os condimentos a que foram misturados, quer pelo

sabor desagradável, ou deficientes qualidades hematológicas. No quadro abaixo podemos verificar todos êsses pormenores.

QUADRO I

COMPOSTO DE FERRO	ALIMENTO AO QUAL FOI ADICIONADO	COR DA MISTURA	GOSTO	ATIVIDADE HEMATOLOGICA EM DOSE TERAPEUTICA
Carbonato de ferro	Sal de cozinha	marron	0	—
Carbonato de ferro	Farinha	marron	0	—
Carbonato de ferro	Açucar	marron	0	—
Glicerofosfato de ferro	Sal de cozinha	amarelado	+	+
Glicerofosfato de ferro	Sal de cozinha	0	+	+
Glicerofosfato de ferro	Açucar	amarelado	+	+
Protoxalato de ferro	Sal de cozinha	amarelado	0	+
Protoxalato de ferro	Farinha	amarelado	0	+
Protoxalato de ferro	Açucar	amarelado	+	+
Pirofosfato de ferro	Sál de cozinha	branca	0	+
Pirofosfato de ferro	Farinha	0	+	+
Pirofosfato de ferro	Açúcar	0	+	+
Sulfato ferroso amoniacal	Sál de cozinha	am. intenso	+++	++
Sulfato ferroso amoniacal	Farinha	0	+++	++
Sulfato ferroso amoniacal	Açúcar	pardo	+++	++
Sulfato ferroso amoniacal	Açúcar	pardo	++	++
Fosfato ferroso	Sal de cozinha	verde escuro	+	++
Fosfato ferroso	Farinha	cinzento	+	++
Fosfato ferroso	Açúcar	cinz. esverdeado	+	++
Albuminato de ferro	Sal de cozinha	marron	0	—
Albuminato de ferro	Farinha	marron	0	—
Albuminato de ferro	Açucar	marron	0	—
Citrato ferrico amoniacal	Sal de cozinha	amarelo	+++	++
Citrato ferrico amoniacal	Farinha	0	+++	++
Tartarato de ferro e potássio	Sal de cozinha	marron claro	++	—
Tartarato de ferro e potássio	Sal de cozinha	marron claro	++	—
Tartarato de ferro e potássio	Farinha	marron	0	—
Tartarato de ferro e potássio	Açúcar	marron escuro	0	—
Benzoato de ferro	Sal de cozinha	marron escuro	+++	—
Benzoato de ferro	Farinha	marron escuro	+++	—
Benzoato de ferro	Açúcar	marron escuro	+++	—
Lactato de ferro	Sal de cozinha	esverdeado	+++	+
Lactato de ferro	Farinha	0	++	+
Lactato de ferro	Açúcar	marron	++	+
Sulfato ferroso	Sal de cozinha	amarelo	++	++++
Sulfato ferroso	Farinha	0	0	++++
Sulfato ferroso	Açúcar	amarelo	++	—

Graças às suas esplêndidas qualidades hematológicas trabalhamos de preferência com o sulfato ferroso. Êste sal demonstrou, quando misturado à farinha de mandióca, uma perfeita estabilidade de seu íon ferroso tanto no tratamento quanto na profilaxia da anemia ancilostomótica. Dosagem do íon ferroso (ver métodos) do sulfato ferroso misturado à farinha permaneceu pràticamente o mesmo cêrca de 2 meses após (tabela 1), mostrando assim não ter havido neste tempo oxidação do referido sal. Com relação à côr, verificamos que o sulfato ferroso quando de mistura ao açúcar ou sal de cozinha muda a coloração dêstes alimentos para amarelo intenso, oxidando-se em sal férrico, hematològicamente menos ativo. Para trabalharmos com substância não higroscópica lançamos mão de um sal de cozinha conhecido por "CEREBOS", possuíndo pequena quantidade de sulfato de magnésio. Não en-

contramos, entretanto, diminuição dos fenômenos oxidativos verificados no sal de cozinha usual. O pirofosfato de ferro, que também tivemos oportunidade de experimentar, apesar de, por sua coloração branca, dar mistura perfeita com o sal de cozinha, é bastante deficiente sob o ponto de vista hematológico, em alguns casos verificados.

TABELA 1

	Data	*Dias de prova*	*Ferro ferroso dosado*
Sulfato ferroso 0.25 g (0.050 de ferro ferroso) + ..	13-1	0	0.050
4.750 g de farinha de mandioca	15-2	33	0.049
	10-3	56	0.049

4 — PARTE EXPERIMENTAL

Métodos: — *Hematológicos* — os métodos hematológicos utilizados foram os de rotina na seção. (11)

Contagem de ovos nas fezes (Processo de Stoll). (12)

As fezes eliminadas em 24 horas são reunidas em gral e misturadas para perfeita homogeneização. Pesam-se em seguida 3.0 g às quais são acrescentadas 30 cm3 de soda a 10%. Agita-se e ràpidamente, para evitar deposição, retiram-se 0.10 cm3, colocando-se entre lâmina e lamínula. Com objetiva de pequeno aumento, contamos ao microscópio todos os ovos encontrados. O número achado, multiplicado por 100, nos dá o número de ovos de ancilostomídeos por grama de fezes. Para determinar-se aproximadamente o correspondente número de vermes p.g.f., toma-se a relação de uma fêmea para 35 ovos.

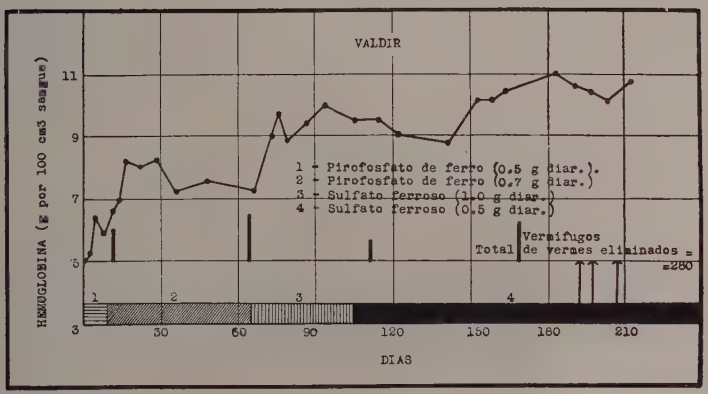
Dosagem do ion ferro — do sulfato ferroso (Fe S04 + 7H20) (13).

A dosagem é realizada lançando-se mão de solução titulada de permanganato de potássio. Em balão graduado de 250 cm3, coloca-se uma quantidade conhecida de sulfato ferroso (7.0 g) à qual adicionam-se 200 cm3 de solução diluída de ácido sulfúrico completando-se com água destilada. Agita-se bem. Retiramos 25 cm3, colocamos em becker, adicionando-se 25cm3 de ácido sulfúrico, titulando-se com solução de permanganato de potássio a O.IN. Para calcular-se a quantidade de ferro ferroso a relação é:

1cm3 de Mn04K N corresponde a 0.05884 ou seja 0.01519 de ferro ferroso. Se alguma diferença fôr encontrada, entre a quatidade de sulfato ferroso colocada e a quantidade determinada pela titulação correrá por conta da existência de ion ferrico ou então a impurezas.

EXPERIÊNCIA N.º 1

GRÁFICO N.º 1



Explicação das legendas: as barras horizontais representam os períodos em que o doente foi submetido a tratamento pelos diversos sais de ferro. As linhas cheias verticais espaçadas, o número de ovos eliminados (0.5 cm — 5.000 ovos por grama de fezes). As setas verticais mostram os dias em que o paciente tomou os vermífugos. Esta explicação serve para todos os gráficos apresentados

VALDIR, 12 anos, masc., 30 quilos, índices de infestação: 9 vermes p.q.c.

Prova do valor terapêutico dos sais de ferro (capacidade de *elevação* das cifras hemáticas).

Períodos 1 e 2 (64 dias).

Pirofosfato de ferro na dose de 0.5 g diária e depois de 0.7 g diária, revelou-se um sal terapêutico de valor mediocre, elevando a hemoglobina de 5.0 g para 7.5 g.

Período 3 (41 dias).

Sulfato ferroso 1.0 g diária, sal de reconhecida eficiência, foi usado para elevar as cifras hemáticas à normalidade. A hemoglobina atingiu 9.50 g, 10 dias após o início da medicação, oscilando em tôrno dêsse nível até o 41.º dia.

Prova do valor profiláctico (capacidade de *manutenção* das cifras hemáticas).

Período 4 (87 dias)

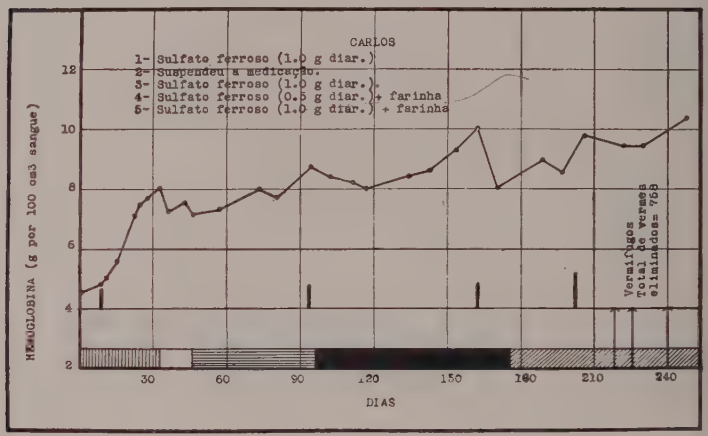
Sulfato ferroso 0.5 g diária, foi misturado à farinha de mandioca (0.25 g de sulfato ferroso 20.0 g de farinha duas vêzes por dia às principais refeições) usada como alimento, manteve as cifras hemáticas ao redor de 10.0 g de hemoglobina.

Período de eliminação helmíntica

Três vermífugos eliminaram num período de 20 dias, 280 vermes, tornando negativa a pesquisa de ovos nas fezes. As cifras hemáticas não se alteraram neste período.

EXPERIÊNCIA N.º 2

GRÁFICO N.º 2



Carlos, 45 anos, masc., 50 quilos, 15 vermes p.g.c.

Prova do valor terapêutico

Período 1 (96 dias).

Sulfato ferroso 1.0 g diária, elevou dentro de 30 dias a hemoglobina a 8.0 g, não se conseguindo maior regeneração até dois meses mais.

Prova do valor profiláctico

Períodos 2 e 3 (122 dias)

Sulfato ferroso na dose de 0.5 g diária misturado à farinha manteve as cifras hemáticas por 80 dias. Uma tentativa de fazer êsse sal funcionar com valor terapêutico aumentando-se a dose para 1.0 g diária, resultou infrutífera nesse doente, pois no fim dêsse período apresentava ainda as seguintes cifras hemáticas: Ht 4.0; Hemat 34, Hb 9.95, valores ligeiramente abaixo do normal.

Período de eliminação helmíntica

Três vermífugos em 26 dias eliminaram 758 helmintos.

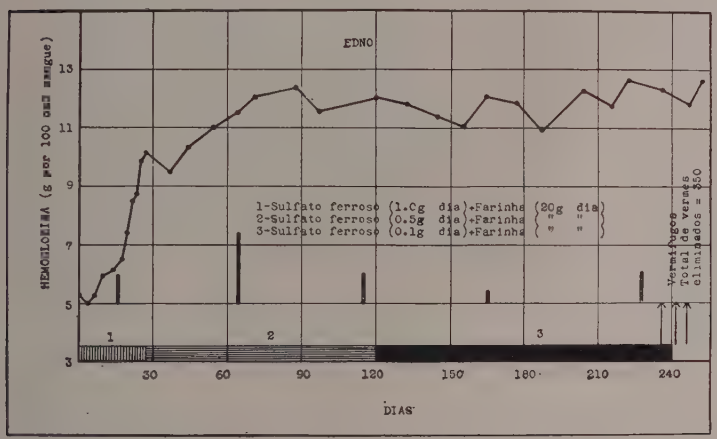
Interpretação

A infestação maciça dêste doente torna altamente significativo o fato de se poder manter uma taxa de hemoglobina suficientemente elevada para fazer desaparecer inteiramente a sintomatologia de uma deficiência hemática. O fato de se poder manter durante o largo período de 4 meses, um indivíduo, albergando um número mínimo de 758 helmintos, em estado hígido compatível com aptidão normal de trabalho, tem uma significação prática que convém insistir. Não devemos comparar o nível hemoglobínico atingido neste indivíduo (ao redor de 8.5 g) com o normal em indivíduos bem nutridos (13.3 g), mas antes com a cifra hemoglobínica atingida em condições naturais pela infestação (4.5 g), nível

êste responsável por uma sintomatologia bem acentuada e principalmente vizinha dos níveis mais baixos encontrados na ancilostomose (em volta de 2.0 g), quando se instalam os mais graves quadros de disfunção hemática. A dificuldade de experiência do tipo acima, em se tratando de um indivíduo adulto, com responsabilidade de família é de conservá-lo hospitalizado por longos períodos, após a hemoglobina ter atingido o nível 8.5 g, pois sente-se o paciente perfeitamente apto a retornar às suas ocupações profissionais. Êste desejo do paciente expressa melhor as suas condições hígidas que a verificação de um determinado nível hemoglobínico.

EXPERIÊNCIA N.º 3

GRÁFICO N.º 3



EDNO, 13 anos, 26.3 quilos, 13 vermes p.q.c.

Prova do valor terapêutico do sal de ferro de mistura com alimento

Período 1 (27 dias)

Neste paciente procuramos aquilatar o valor terapêutico do sal de ferro quando administrado com alimento. Para isso iniciamos a contaminação à razão de 1.0 g de sulfato ferroso misturado à farinha diàriamente. Obtivemos cura espetacular subindo a hemoglobina de 5.0 g para 10.0 g em um mês.

Prova do valor profiláctico

Período 2 (82 dias)

Administrando 0.5 g de sulfato ferroso misturado à farinha conseguimos manter e mesmo elevar de 10.0 g para 12.0 g de hemoglobina durante 82 dias.

Período 3 (91 dias)

Dose insignificante de 0.1 g de sulfato ferroso por dia misturado à farinha manteve a hemoglobina em tôrno de 11.0 g por um período de 91 dias.

Período de eliminação helmíntica

Quatro vermífugos eliminaram num período de 40 dias 350 helmintos.

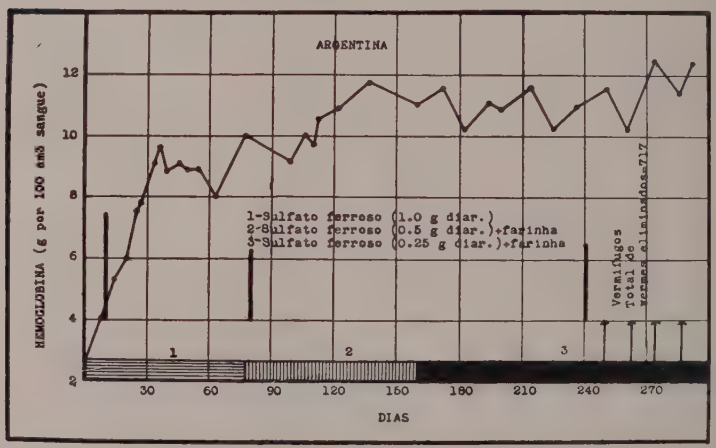
Interpretação

Dos doentes apresentados, o caso presente é considerado de infestação média, entretanto, na classificação de CHANDLER (14), deveria ser considerada maciça.

O resultado mais interessante nesse doente é, sem dúvida, a possibilidade de se manter uma cifra de hemoglobina normal (11.0 g) durante três meses com a administração de 0.1 g diária de sulfato ferroso misturado à alimentação, correspondendo a uma ingestão de cêrca de 0.037 g de ferro metálico, em indivíduo de 14 anos, com 26.3 quilos, o que equivale a 1.4 mg por quilo de corpo. Recordando, que a quantidade necessária de ferro é de 10 a 15 mg diários para um adulto (0.2 mg p.q.c.), verificamos que o ferro necessário para manutenção de cifras hemáticas normais em infestação dêsse tipo (350 helmintos em indivíduo de 26 quilos ou seja 13 p.q.c.) é da ordem de grandeza da quantidade fisiológica necessária.

EXPERIÊNCIA N.º 4

GRÁFICO N.º 4



ARGENTINA, fem., 20 anos, 45 quilos, 16 helmintos p.q.c.

Prova do valor profiláctico

Período 1 (80 dias)

Um período de 80 dias em que foi administrado ao paciente 1.0 g diária de sulfato ferroso elevou as cifras hemáticas ao nível normal.

Prova do valor profiláctico

Períodos 2 e 3 (173 dias)

Sulfato ferroso 0.50 g diáriamente misturado à farinha, durante 82 dias, e metade da dose (0.25 g diários), durante um período de 91 dias, manteve as cifras hemáticas em nível estritamente normal (em redor de 11.0 g).

Período de eliminação helmíntica

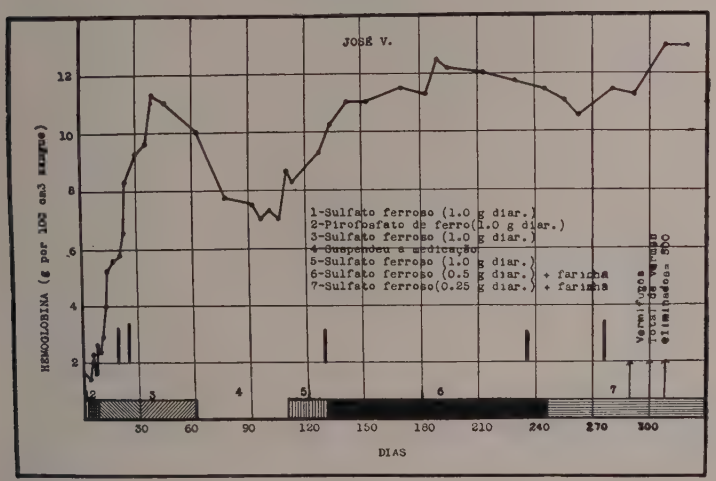
Quatro vermífugos em 41 dias eliminaram 717 helmintos sem qualquer alteração das cifras hemáticas.

Interpretação

Verificou-se a possibilidade de manter normalidade hemática administrando 0.093 g diários de ferro metálico, em indivíduo de 5 quilos (2.1 mg p.q.c.) durante 3 meses. Com dose dupla êsse paciente já havia se mantido normal durante cêrca de 3 meses. E' pois possível normalizar hematológica e clìnicamente um indivíduo com infestação maciça (16 helmintos por quilo de corpo), durante meio ano quando se administra à sua alimentação uma média de ferro metálico na proporção de 3.0 mg p.q.c. na forma de sulfato ferroso.

EXPERIÊNCIA N.º 5

GRÁFICO N.º 5



JOSE' V., masc., 16 anos, 38 quilos, 13 vermes p.q.c.

Ferro terapêutico

Períodos 1, 2 e 3 (60 dias)

Pirofosfato férrico, na dose de 1.0 g diário, revelou-se um sal insuficiente, neste caso. Sulfato ferroso, 1.0 g diário, normalizou o sangue em 32 dias.

Comportamento hemático sem administração de ferro

Em 45 dias a hemoglobina caiu de 10.0 g para 7.0 g em indivíduo com uma infestação de 13 vermes p.q.c.

Ferro profiláctico

Após 24 dias de sulfato ferroso 1.0 g diário como terapêutica, iniciou-se sulfato ferroso 0.5 g diária misturada à farinha, durante 112 dias e depois metade desta dose (0.25 g diárias), ainda misturada à farinha durante 45 dias, mantendo-se a normalidade das cifras hemáticas durante todo o transcurso da prova.

Eliminação helmíntica

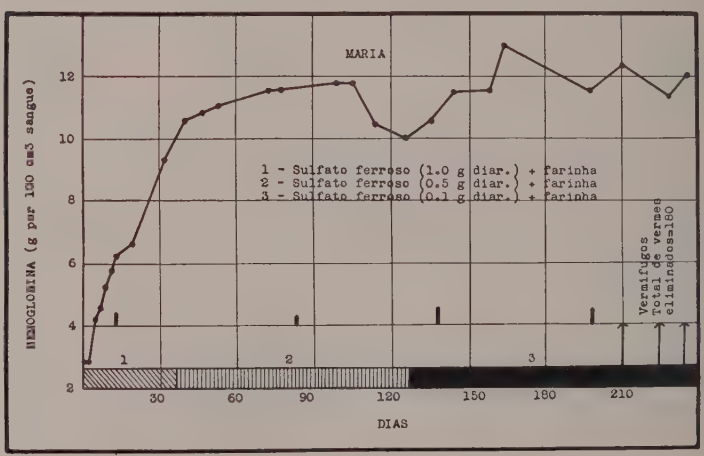
Três vermífugos eliminaram 500 vermes em 29 dias, observando-se um ligeiro acréscimo das cifras hemáticas nesse período.

Interpretação

Obtivemos neste caso dados que servem como testemunha do efeito profiláctico do ferro. Deixado sem medicação durante 45 dias êste indivíduo que possuía uma infestação de 13 vermes p.q.c. perdeu três gramas de hemoglobina. Foi possível manter normal, clínica e hematològicamente, durante 5 meses (salvo curto período de 1 mês em que a hemoglobina desceu a 7.0 g, não se verificando, entretanto, qualquer manifestação sintomática) um indivíduo infestado com pelo menos 500 vermes (13 p.q.c.)

EXPERIÊNCIA N.º 6

GRÁFICO N.º 6



MARIA, 19 anos, fem., 45 quilos, 4 vermes p.q.c.

Ferro terapêutico

Período 1 (35 dias)

Normalização das cifras hemáticas em 35 dias com sulfato ferroso 1.0 g diário adicionado à farinha.

Ferro profiláctico

Períodos 2 e 3 (170 dias)

A administração de farinha contaminada com 0.5 g de sulfato ferroso diário manteve a normalidade hemática por 80 dias. Diminuindo-se a dose para 0.1 g diário, manteve-se a mesma condição por mais 90 dias.

Eliminação helmíntica

Três vermífugos eliminaram, num período de 27 dias, 180 vermes.

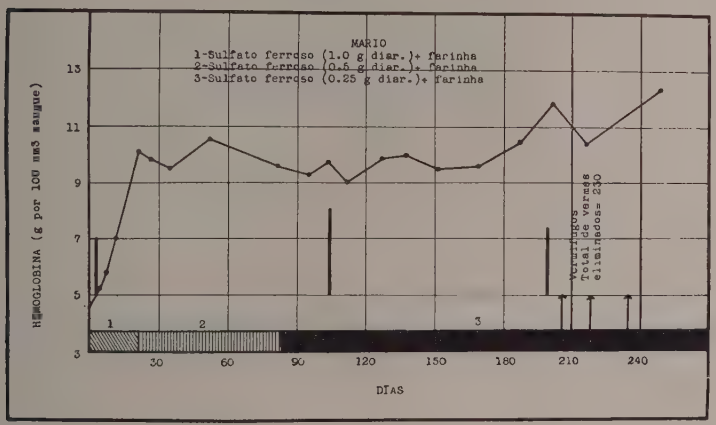
Interpretação

Conseguiu-se manter normal durante três meses as cifras hemáticas mediante a administração de 0.037 g (0.75 mg p.q.c.) de ferro metálico sob a fórma de sulfato ferroso em indivíduo com uma infestação pequena (4 vermes p.q.c.).

A ação predadora dos helmintos foi contrabalançada durante cinco meses e meio por administração de ferro metálico (1.85 mg p.q.c.) na forma de sulfato ferroso.

EXPERIÊNCIA N.º 7

GRÁFICO N.º 7



MÁRIO, masc., 18 anos, 46 quilos, 5 vermes p.q.c.

Ferro terapêutico

Período 1 (20 dias)

Empregou-se nesse doente o sulfato ferroso em dose terapêutica misturado à farinha (1.0 g diária). Por êsse processo normalizou-se a taxa de hemoglobina em vinte dias.

Ferro profiláctico

Período 2 (65 dias)

Administrou-se sulfato ferroso 0.5 g misturado à farinha, mantendo-se as cifras normais durante 65 dias. Em seguida diminuiu-se para 0.25 g diários (128 dias), mantendo-se normais durante todo o trancurso da prova as condições hemáticas.

Eliminação helmíntica

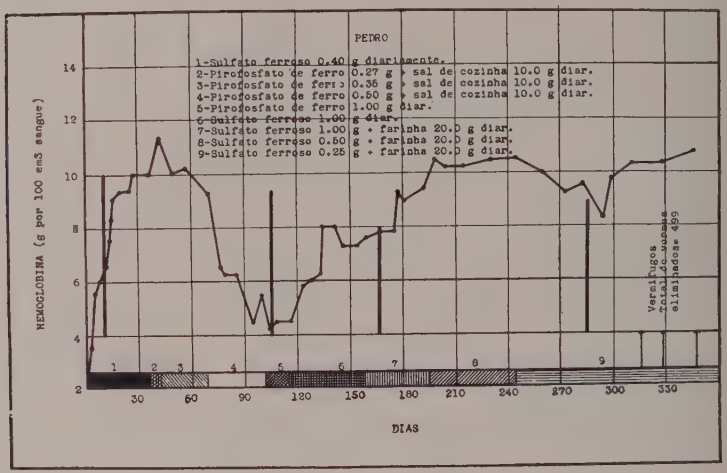
Três vermífugos eliminaram no período de 44 dias 230 vermes.

Interpretação

O alimento (farinha de mandióca) contaminado por ferro curou e conservou normais as cifras hemáticas durante seis meses, em indivíduo pouco infestado (5 vermes p.q.c.).

EXPERIÊNCIA N.° 8

GRÁFICO N.° 8


PEDRO
1-Sulfato ferroso 0.40 g diariamente.
2-Pirofosfato de ferro 0.27 g + sal de cozinha 10.0 g diar.
3-Pirofosfato de ferro 0.36 g + sal de cozinha 10.0 g diar.
4-Pirofosfato de ferro 0.50 g + sal de cozinha 10.0 g diar.
5-Pirofosfato de ferro 1.00 g diar.
6-Sulfato ferroso 1.00 g diar.
7-Sulfato ferroso 1.00 g + farinha 20.0 g diar.
8-Sulfato ferroso 0.50 g + farinha 20.0 g diar.
9-Sulfato ferroso 0.25 g + farinha 20.0 g diar.
HEMOGLOBINA (g por 100 cm3 sangue)
14
12
10
8
6
4
2
1 2 3 4 5 6 7 8 9
30 60 90 120 150 180 210 240 270 300 330
DIAS
Vermes totais de uma amostra eliminados= 499

Pedro, 8 anos, 23 quilos, 22 vermes p.q.c.

Ferro terapêutico

Períodos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 (195 dias).

Êste caso mostra nitidamente a importância do sal de ferro na medicação das anemias ferro-sensíveis. Neste doente tanto terapêutico como profilático o sal férrico pirofosfato mostrou-se inteiramente ineficaz, mesmo na dose de 10 mg de ferro metálico por quilo de corpo. Ao contrário o ferro metálico em 6.4 mg p.q.c., na forma de sulfato ferroso, elevou as cifras hemáticas à normalidade em 36 dias, no 1.° período, e em 77 dias nos 6.° e 7.° períodos.

Ferro profiláctico

Períodos 8 e 9 (125 dias).

Sulfato ferroso 0.50 g por dia misturado à farinha mantiveram a normalidade do sangue durante 40 dias e na dose de 0.25 g diários ainda misturados à farinha por mais 85 dias.

Queda hemática por insuficiente administração de ferro

Num período de 77 dias (Períodos 2, 3 e 4), a hemoglobina caiu de 11.25 g para 4.50 g ou seja 6.75 g, neste caso, onde se observou a mais intensa infestação de todos os pacientes apresentados (500 vermes em menino de 23 quilos ou seja 22 vermes por quilo de corpo). Corresponde assim à espetacular perda de 1.0 g de hemoglobina por 100 cm3

de sangue. A observação dêste caso, neste período, é um dado bastante instrutivo, sendo tratado conjuntamente com outros casos de nosso conhecimento, mais adiante, na interpretação geral.

Eliminação helmíntica

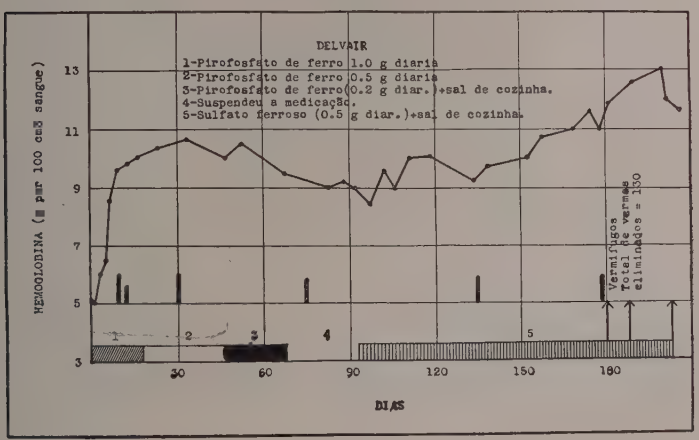
A administração de três vermífugos em 43 dias eliminou 499 vermes. Êste resultado relacionado ao pêso do corpo nos dá a maior infestação observada neste trabalho (22 vermes p.q.c.).

Interpretação

O valor dêste caso está principalmente na maciça infestação que apresentava. Assim verificamos que mesmo para 22 vermes por quilo de corpo, 4 mg de ferro metálico p.q.c. diários na forma de sulfato ferroso, foram suficientes para manter normais as cifras hemáticas por três meses. Êste resultado mostra que se pode confiar inteiramente nesta dosagem para manter normal o sangue de ancilostomados, pois trata-se aqui de infestação muito severa, que provocara, neste mesmo doente, cinco meses atrás, uma apreciável queda de hemoglobina de 6.75 g, no período de dois meses e meio.

EXPERIÊNCIA N.º 9

GRÁFICO N.º 9



DELVAIR, 9 anos, 26 quilos, 5 vermes p.q.c.

Ferro terapêutico e profiláctico

Períodos 1, 2, 3 e 5 (156 dias)

Neste caso, ao contrário da experiência n.º 8, o sal férrico pirofosfato, na dose de 1.0 g diário, foi suficiente para normalizar a hemoglobina em 20 dias e mante-la normal quando misturado ao sal de cozinha na dose de 0.2 g diários por mais 49 dias. No período 5, experimentamos o sulfato ferroso misturado ao sal de cozinha na dose de 0.5 g por dia mantendo-se as cifras normais por um período de 87 dias.

Eliminação helmíntica

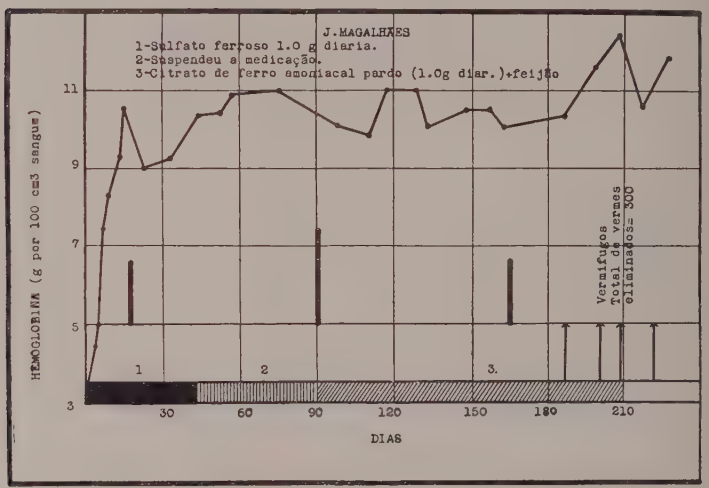
Três vermífugos eliminaram em 30 dias 130 vermes.

Interpretação

Apezar de experiência negativa com o pirofosfato de ferro em outros doentes, obtivemos neste caso resultados francamente positivos. 0.2 g de pirofosfato de ferro misturado a sal de cozinha protegeram os níveis normais de sangue durante dois meses e meio, enquanto que 0.5 g de sulfato ferroso ainda misturado ao sal de cozinha, protegeram-no por mais três meses. Em se tratando de um doente de menor infestação observada (5 vermes p.q.c.), os resultados acima devem ser considerados meramente como encorajadores.

EXPERIÊNCIA N.º 10

GRÁFICO N.º 10



J. MAGALHÃES, 9 anos, 28 quilos, 11 vermes p.q.c.

Ferro terapêutico

Período 1 (15 dias)

1.0 g diário de sulfato ferroso normalizou o sangue em 15 dias. Um período sem medicação após 50 dias de sulfato ferroso 1.0 g diário não alterou as cifras hemáticas durante sua duração que foi de um mês e meio (período 2).

Ferro profiláctico

Período 3 (90 dias)

Depois de numerosas provas quanto ao paladar de sais de ferro dissolvidos em caldo de feijão, encontramos um composto cujo gôsto era tolerado, na dose necessária. Neste doente ficou evidenciado que o citrato férrico amoniacal (pardo) em 1.0 g diário, no feijão

TABELA 2

NOME	IDADE (anos)	PESO (quilos)	VERMES ELIMINADOS	NUMERO DE VERMES POR QUILO DE CORPO	INTENSIDADE DE INFESTAÇÃO **	NIVEL DE HEMOGLOBINA MANTIDO (g 100 cm³ sangue)	DIAS DE MANUTENÇÃO	SAL DE FERRO EMPREGADO	DOSE DIARIA (g)	CORRESPONDENTE EM FERRO METÁLICO (g)	ALIMENTO CONTAMINADO
Pedro	8	23	500	22	VI	10.00	40	Sulfato ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
Pedro	8	23	500	22	VI	9.50	85	Sulfato ferroso	0.25	0.092	Farinha mandioca
Argentina	20	45	717	16	VI	10.25	82	Sulfato ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
Argentina	20	45	717	16	VI	10.25	91	Sulfato ferroso	0.25	0.092	Farinha mandioca
Carlos	45	50	758	15	VI	9.00	80	Sulfato ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
Edno	13	26.3	350	13	V	11.00	82	Sulfato ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
Edno	13	26.3	350	13	V	11.50	91	Sulfato ferroso	0,10	0.037	Farinha mandioca
Jose V	16	38	499	13	V	11.25	112	Sulfato ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
José V.	16	38	499	13	V	11.00	45	Sulfato ferroso	0.25	0.092	Farinha mandioca
J. Magalhães	9	28	300	11	IV	10.25	90	Citrato férrico amoniacal	1.00	0.210	Caldo de feijão
Valdir	12	30	280	9	IV	9.50	87	Sultafo ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
Mario	18	46	230	5	IV	10.00	65	Sulfato ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
Mario	18	46	230	5	IV	10.00	128	Sulfato ferroso	0.25	0.092	Farinha mandioca
Delvair	9	26	130	5	IV	10.00	27*	Pirofosfato de ferro	0.50	0.150	Sal de cozinha
Delvair	9	26	130	5	IV	9.50	20*	Pirofosfato de ferro	0.20	0.060	Sal de cozinha
Delvair	9	26	130	5	IV	10.50	87	Sulfato ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
Maria	19	45	180	4	III	11.00	80	Sulfato ferroso	0.50	0.185	Farinha mandioca
Maria	19	45	180	4	III	11.75	90	Sulfato ferroso	0.10	0.037	Farinha mandioca

* Esses dois resultados não podem ser considerados como concludentes pois de acordo com a nossa experiência, sómente são significativas as observações que apresentam pelo menos mais de 30 dias de prova.

** Ver tabela 7.

(0.5 g nas duas principais refeições), conservou a normalidade hemática durante três meses. Não procuramos a dose mínima dêste sal no ponto de vista profiláctico. No caso apresentado mostrou-se efetiva na dose de 6.3 mg de ferro metálico diário p.q.c.

Eliminação helmíntica

4 vermífugos no espaço de 36 dias eliminaram 300 vermes.

Interpretação

Como o feijão é um alimento popular, ainda mais utilizado que a farinha, a possibilidade de usá-lo em trabalhos de profilaxia veio aumentar a praticabilidade dêste método, quando usado em locais em que se torne possível a contaminação diária do caldo de feijão com o sal de ferro. E' possível que possa ser usado como profiláctico em dose menor que a efetiva neste caso (6.0 mg diários de ferro metálico p.q.c.).

5 — INTERPRETAÇÃO GERAL DOS RESULTADOS

a) **Manutenção das cifras hemáticas mediante administração de sal de ferro eficiente misturado a alimento (tabela 2).**

Das diversas misturas experimentais procurando satisfazer as cinco exigências assinaladas anteriormente (sabor, estabilidade, aspecto da mistura, eficiência hematológica e baixo custo), sòmente duas foram encontradas satisfatórias: sulfato ferroso misturado a farinha de mandioca e o citrato férrico amoniacal pardo, adicionado ao caldo de feijão.

1 — Mistura sulfato ferroso e farinha de mandioca.

Sulfato ferroso misturado a farinha na dose de 0.25 g diários (82.5 mg de ferro metálico) manteve durante 85 dias as cifras hemáticas quase normais em indivíduo maciçamente infestado (22 vermes p.q.c.) as manutenções mais longas com esta mistura foram: 193 dias e 157 dias (Experiências 5 e 7). Durante êste longo período de observação não verificamos nenhuma anormalidade decorrente da aplicação do ferro no alimento. Ambos os pacientes eram adolescentes (16 e 18 anos de idade), de aspecto e atividades inteiramente normais durante todo o transcurso da prova. Maior tempo de observação foi julgado inútil, pois nada leva a crer que em indivíduo acentuadamente parasitado (13 helmintos p.q.c.) permanecendo com cifras hemáticas normais por mais de seis meses, viesse a se anemiar posteriormente, pois sabemos (tabela 3), que a administração inadequada de ferro produz apreciáveis quedas hemáticas em um a dois meses.

TABELA 3

NOME	VERMES P.Q.C.	HEMOGLOBINA ANTES DA PROVA (g 100 cm³ sangue)	HEMOGLOBINA NO FIM DA PROVA (g 100 cm³ sangue)	TEMPO DE OBSERVAÇÃO (dias)	SAL DE FERRO EMPREGADO	QUEDA DIARIA DE HEMOGLOBINA (g 100 cm3 sangue)
Pedro	22	9.25	4.25	30	Sem medicação	0.16
J. Vieira	13	10.00	7.00	46	Sem medicação	0.06
Delvair	5	10.50	8.50	47	Pirofosfato de ferro	0.04
J. S.	—	7.60	2.75	100	Sem medicação	0.50
C. S.	—	9.00	2.75	125	Sem medicação	0.05
C. P. R.	—	9.65	4.15	60	Sem medicação	0.09
L. S.	—	9.00	2.75	70	Sem medicação	0.09

No presente trabalho, dado os numerosos pontos que tinhamos a estudar, não abordamos uma verificação essencial a êste método de profilaxia de carência. Não foi particularmente focalizada a dose mínima necessária por dia para manter as cifras hemáticas numa dada infestação. A menor dose usada foi a de 0.10 g por dia de sulfato ferroso misturado a farinha de mandioca. A administração da referida dose manteve a hemoglobina normal (11.5 g) em grande infestação (13 helmintos p.q.c.). Como não tivessemos obtido em nenhum caso queda das cifras hemáticas com as diferentes doses de sulfato ferroso empregado, não conhecemos nem mesmo os limites de eficiência dêste sal. O paciente, acima referido, dado o longo período de três meses de observação e sua acentuada infestação, nos dá confiança em supor que a dose mínima eficiente se encontra próxima a esta quantidade. Não é demais insistir sôbre a importância de se conhecer esta dose mínima eficiente para corrigir os efeitos de uma infestação maciça. Repercute a dose no curso da campanha, na facilidade de tornar o alimento agradável ao paladar, tornando, também, mais simples conseguir-se um aspecto agradável da mistura do ferro com o alimento.

2 — Mistura citrato de ferro amoniacal e caldo de feijão.

Seria sem dúvida mais útil, obter-se mais de um alimento contaminado pelo sal de ferro profiláctico. Poderíamos abranger outras zonas de diferentes hábitos alimentares do Brasil. Se bem que pràticamente de menor valor que a contaminação da farinha, foi uma aquisição importante a possibilidade de se misturar ao caldo de feijão o citrato férrico amoniacal pardo. A necessidade de se preparar cada dia uma solução do sal no caldo de feijão, impossibilita a aplicação dêsse alimento contaminado como rotina em profilaxia regional; estará adstrita a sua aplicação a fábricas, restaurantes coletivos ou outras formas de organização em que uma cozinha prepare o alimento para um grande agrupamento de pessoas. A coloração do caldo de feijão contaminado é sensívelmente mais escura que a do feijão natural, sendo de suportável sabor. Calculada a quantidade necessária a ser empregada de caldo de feijão, adiciona-se lentamente e com agitação o citrato férrico amoniacal na quantidade desejada, tendo-se o cuidado prévio de dissolvê-lo em 10 a 15 cm3 de água.

b) **Queda das cifras hemáticas com administração ineficiente do sal de ferro ou na ausência de medicação marcial (tabela 3).**

Já em 1934 um de nós (15) descreveu a queda das cifras hemáticas pela retirada da medicação ferruginosa em paciente normalizado com a adminis-

tração do ferro, mantidos porém, os helmintos no intestino. Descrevemos então sob a denominação de marcha do processo anemiante os detalhes hematológicos observados, fatos êstes logo depois confirmados por PAYNE E PAYNE. (16)

A rapidez da queda da hemoglobina é proporcional ao grau de infestação, diminuindo as cifras hemáticas progressivamente, com uma queda diária variável de 0.04 a 0.16 g de hemoglobina por 100 cm3 de sangue, segundo as observações dos pacientes apresentados na tabela 3. Já no primeiro mês se pode saber com segurança se a dose empregada de ferro foi eficiente; entretanto, aconselharíamos, mais conservativamente, um período de 60 dias de observação. Neste período uma queda de mais de 1.5 g em 100 cm3 de sangue seria seguramente significativa de um descenso real da taxa de hemoglobina. O material humano, para êsses estudos de profilaxia pelo ferro, deveria ser escolhido de preferência entre os indivíduos mais infestados (segundo nossa classificação, com mais de 15 vermes por quilo de corpo).

No início dêsses estudos, insistimos particularmente em contaminar sal de cozinha, sem dúvida o alimento teòricamente de escolha para qualquer profilaxia de carência. O seu emprêgo na profilaxia do bócio endêmico, relativamente fácil pela quantidade mínima de iôdo necessária, deu resultados excelentes (17). Nossas experiências, porém, foram infrutíferas com êste condimento. A quantidade de pirofosfato seguramente eficiente interfere de modo decisivo com as funções culinárias do sal de cozinha. Doses menores apresentam resultados hematológicos inconstantes; ora ótimos, ora inteiramente ineficientes. Um sal hematològicamente mais ativo, como o sulfato ferroso, oxida-se ràpidamente, quando misturado ao cloreto de sódio, mesmo sendo êste quìmicamente puro. Entretanto, de modo algum são conclusivas nossas experiências neste assunto; conhecida a dose mínima eficiente de um sal hematològicamente ativo, talvez seja possível obter uma mistura de tal proporção que contrabalance os efeitos da oxidação do sal de ferro. E' ainda possível o preparo de um sal misto que alie às propriedades de condimento as de regeneração hemática, tipo cloreto duplo de ferro e sódio conseguido por DEVILLE (18). Estudos químicos detalhados destas possibilidades se-

guramente serão intentados quandos os sanitaristas se convencerem da praticabilidade dêste método na profilaxia da anemia ancilostomótica.

Os resultados infrutíferos com sais diferentes em alimentos diversos, estão sumariados no quadro (1). Foram tôdas estas experiências rudimentares de simples mistura do alimento ao sal, sem qualquer tentativa a recurso que evitasse os inconvenientes obervados. Outras possibilidades foram examinadas. Ferro reduzido (indectetavel pelo paladar) foi misturado a chocolate, bala de assucar e hortelã pimenta, melado, rapadura,, etc. A grande dóse diária necessária (1-2 g) trás inconvenientes relacionados a perturbações das funções intestinais. Lactato ferroso, sal de sabor suportavel, foi também misturado aos alimentos acima mencionados. Os resultados são prometedores, entretanto, o valor prático destes sais está ainda dependendo de experiências em andamento.

TABELA 4

NOME	TOTAL DE VERMES	OVOS POR GRAMA DE FEZES	RELAÇÃO $\frac{\text{OVOS POR GRAMA DE FEZES}}{\text{TOTAL DE VERMES}}$
Carlos	758	4.600	12
Argentina	717	20.000	56
Pedro	500	22.000	98
José V.	499	8.700	34
Edno	350	5.000	28
J. Magalhães	300	12.000	80
Valdir	280	5.500	40
Mario	230	11.000	66
Maria	180	1.500	16
Delvair	130	4.800	74

c) **Dados relativos à infestação helmíntica.**

No decurso destas experiências tivemos oportunidade de observar fatos relacionados com a biologia dos ancilostomídeos (tabela 4). O dado mais interessante no ponto de vista de correção da anemia foi a constância verificada em todos os doentes, na postura de ovos no decorrer das provas (tabela 5). Isto mostra quão desprezível é a eliminação natural dos vermes dentro do período de um ano, fato aliás nada surpreendente pois se conhece

pelos trabalhos de KENDRICK (19) ser de cêrca de 6 anos a vida média dos ancilostomídeos no intestino humano. Esta constância de postura de ovos mostra também que a atividade biológica dos helmintos não é afetada pelo ferro administrado ou pela melhoria hemática.

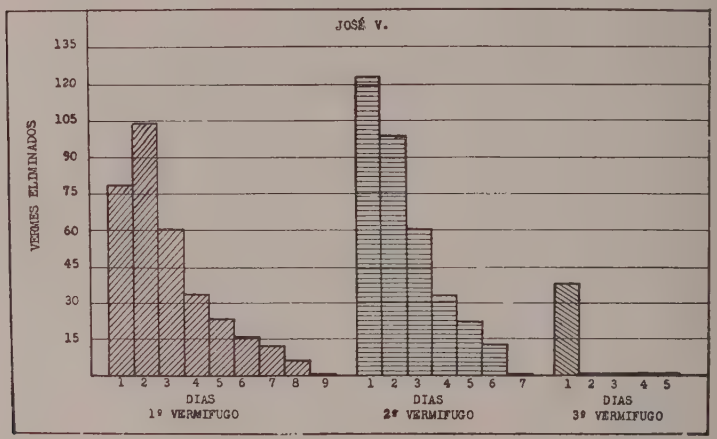
TABELA 5

NOME	DIAS DE EXPERIENCIA	OVOS POR GRAMA DE FEZES
Pedro	10	30.000
Pedro	110	22.500
Pedro	170	20.000
Pedro	285	22.000
Argentina	10	24.000
Argentina	80	18.000
Argentina	240	20.000
J. Magalhães	17	10.000
J. Magalhães	90	15.000
J. Magalhães	165	12.000
Mario	4	10.000
Mario	103	15.000
Mario	200	11.000
José V.	18	5.000
José V.	27	8.000
José V.	160	9.000
José V.	275	8.700
Váldir	12	5.000
Valdir	63	7.500
Valdir	110	2.600
Valdir	168	5.500
Edno	15	5.000
Edno	63	15.000
Edno	117	5.100
Edno	165	2.000
Edno	228	5.000
Delvair	10	5.000
Delvair	12	3.000
Delvair	30	5.000
Delvair	75	4.500
Delvair	135	4.800
Delvair	178	4.800
Carlos	10	2.600
Carlos	93	2.800
Carlos	160	3.000
Carlos	200	4.600
Maria	13	1.300
Maria	85	1.000
Maria	136	2.000
Maria	198	1.500

A eliminação dos helmintos pelos vermífugos confirmam os fatos, anteriormente assinalados, relativos a necessidade de vários anti-helmínticos para

completa eliminação dos vermes, bem como colheita das fezes durante vários dias para observação corrente do número dos mesmos (gráfico n.º 11).

GRÁFICO N.º 11



A rápida ascenção do número de hemátias após vermífugo por nós anteriormente observado e interpretado como fenômeno de redistribuição das hemátias, (7) foi encontrado ùnicamente na experiência n.º 10.

A relação entre número de ovos e vermes eliminados variou apreciàvelmente, não sendo os nossos dados de muita utilidade, pois não verificamos a percentagem de *Ancylostoma* e *Necator*, nem a de machos e fêmeas (tabela 4).

A classificação de intensidade de infestação é arbitrária e varia com os autores como vemos na tabela 6. Está hoje definitivamente demonstrada a

TABELA 6

INTENSIDADE (grupos)	AUTORES		
	SMILLIE E AUGUSTINE (1925)	CORT, GRANT E STOLL (1926)	CHANDLER (1926-1928)
I	negativo	negativo	negativo
II	1-599 (1-25 vermes)	1-399	1-99
III	600-2.099 (26-100 vermes)	400-2.999	100-599
IV	2.100-11.099 (101-506 vermes)	3.000-9.999	600-1.999
V	+ 11.100 (mais de 500 vermes)	+10.000	2.000-4.999
VI			5.000-9.999
VII			+10.000

inexistência de toxinas hematolôgicamente ativas, provenientes do metabolismo dos ancilostomídeos. A contribuição dêsses helmintos para a formação da anemia parece ser exclusivamente de ordem expoliadora. As hemorragias provocadas pela ação expoliadora têm uma significação tôda particular para a fisiologia do sangue. O organismo se ressente de modo diverso em relação aos constituintes hemáticos que perde numa hemorragia. Parece possuir quantidades ilimitadas de proteína para reconstituição do estroma da hemátia, da globina e dos radicais aminados, assinalados na estrutura química do hemo. O mesmo não acontece em relação ao metal básico para a função respiratória do sangue. Dependendo exclusivamente das reservas e do que é fornecido pela alimentação, é êste metal matéria-prima vital para reconstituição do pigmento respiratório. Dentro dessa idéia, os helmintos, subtraindo sangue da economia, agem essencialmente por subtração do metal ferro. Sendo assim, cada helminto representaria uma unidade de desgaste no balanço do ferro na economia. Esta unidade terá tanto maior importância quanto menor fôr a quantidade de ferro na circulação do hospedeiro. Sabemos que nos mamíferos a quantidade total de sangue é aproximadamente 10% do pêso do seu corpo. Dessa maneira a expoliação causada por um verme terá menos importância em adulto de 60 quilos, que numa criança de 20 quilos. Sendo assim, a intensidade de infestação só poderá ser expressa numa relação entre o número de vermes parasitando o intestino e a massa de sangue circulante, ou, grosseiramente, o pêso do corpo do hospedeiro. Baseado nestes dados, propomos que a intensidade de uma infestação pelos ancilostomídeos seja avaliada segundo a tabela 7.

TABELA 7

Intensidade de infestação Grupos	*Helmintos por quilo de corpo*
I	0
II	0-0.9
III	1-4.9
IV	5-9.9
V	10-14.9
VI	mais de 15

Para se determinar grosseiramente o número de helmintos por quilo de corpo, partindo-se de uma contagem de ovos, utiliza-se a seguinte fórmula: $\frac{N}{18P}$. A constante 18 provém da correspondência: 36 ovos p.g.f. para cada postura de fêmea de Necator, considerando-se a infestação por um

número igual entre helminto macho e fêmea. Assim, por exemplo: uma criança de 20 quilos apresenta 5.000 ovos por grama de fézes. Teremos então:

$$\frac{5.000}{360} = 14$$ helmintos por quilo de corpo, ou seja pertencente ao grupo-V da classificação acima.

SUMÁRIO

E' apresentada uma revisão das recentes aquisições na anemia ancilostomótica, assinalando a importância de alimentação qualitativamente deficiente junto á infestação helmíntica na gênese desta doença. Acentuou-se que a anemia ancilostomótica é uma doença de carência. Profilaxia clássica da Ancilostomose resume-se em evitar a infestação do homem pelos ancilostomídeos. Critica-se a aplicabilidade destas medidas e eficiência das mesmas no que diz respeito á incidência da anemia.

O presente trabalho mostra aquisições preliminares sôbre fundamentos de uma profilaxia de carência (tipo profilaxia do bócio endêmico) da anemia ancilostomótica, baseada na administração de alimentos contaminados por um sal de ferro. As misturas sulfato ferroso-farinha de mandióca e citrato férrico amoniacal-caldo de feijão, mostraram-se eficientes em prevenir a queda das cifras hemáticas durante largos períodos de tempo em indivíduos maciçamente infestados (6-8 meses). Não foi verificada a dose diária mínima eficiente dêstes sais, obtendo-se resultados satisfatórios mesmo com 0.1 g diária de sulfato ferroso (correspondendo a 0.037 g de ferro metálico). Numerosos alimentos e sais de ferro foram experimentados com resultados infrutíferos por diferentes razões.

A influência dos helmintos, pela hemorragias intestinais que acarretam poude ser mais uma vez estudada, nos casos de sais de ferro administrados em doses ineficientes ou em períodos de prova sem medicação marcial. E' proposta nova classificação de intensidade de infestação, levando em consideração o conhecido fato de ser a atividade dos helmintos, exclusivamente expoliadora. Em conclusão, nos parece exequível a profilaxia da anemia ancilostomótica mediante ingestão de alimentos contaminados por quantidades eficientes de sais de ferro. Êste método profilático extremamente econômico será na prática, provàvelmente, muito superior aos métodos de profilaxia anti-helmíntica, que além de onerosos são pouco práticos, pois interferem em hábitos enraizados nas populações rurais.

SUMMARY

PROPHYLAXIS OF HOOKWORM ANEMIA-CARENCIAL SYNDROME

A review of the recent advances in the mechanism of hookworm anemia is presented, pointing out the importance of a qualitatively defective nutrition in the genesis of this disease. The carencial aspect of hookworm anemia is emphasized.

The accepted prophylaxia of hookworm disease limits itself to avoiding human infestation by the ancylostomidae. This method is criticized as a pratical means of eradicating the anemia in rural population. This paper deals with preliminary studies to build up a carencial type of prophylaxis in hookworm anemia (as in prophylaxis of endemic goitre) based on the administration of iron salts, in the food usually consumed in Brazil. The mixtures ferrous sulphate and mandioca flour or amoniacal ferric citrate and baked beans, have been able to prevent anemia in patients heavely infested, during long periods of time (6-8 months). The minimum efficient daily doses of iron needed to maintain normal blood levels have not been precisely ascertained, but even 0.1 g of ferrous sulphate (37 mg of metalic iron) daily in mandioca flour was satisfatory for that purpose. Different foods and iron salts have been tried with no results, for different reasons. When iron salts were administered in insufficient doses, the progressive evolution of the anemia was observed in detail.

In conclusion the use of iron salts in suficient quantities mixed to usual food is advised as a prophylatic method is hookworm anemia. A campaign of this type can be accomplished at extremely low cost, and probably has definite advantages over the classical prophylaxis, whose methods interferes with rooted habits of people of rural areas and therefore give very poor practical results.

BIBLIOGRAFIA

1 — Cruz, W. O.
1932. C. R. Soc. Biol. 111; 483.

2 — Cruz, W. O.
1934. Mem. Inst. Osw. Cruz, 29; 487.

3 — Rhoads, C. P., Castle, W. B., Payne, G. C. & Lawson, H. A.
1934. Medicine, 13: 317.

4 — The Rockefeller Foundation,
1934. International Health Division Annual Report.

5 — Abbadie, Alberto
1939. La Prensa Medica Argentina 40: 1942.
6 — Bussman, Von Walter
1940. Deutsch. Med. Woch. 10; 267.
7 — Anderson, Gaylor & Arnstein, Margaret
1943. Communicable disease control. New York, The Macmillan Co.
8 — Kirk, J. B.
1931. Public Health Practice in the tropics. London, J. & A. Churchill.
9 — Smillie, W.
1940. Public Health Administration in the United States. New York. The Macmillan Co.
10 — Cruz, W. O.
1934. Mem. Inst. Osw. Cruz. 28; 391.
11 — Cruz, W. O., da Silva, E. M. & Pimenta de Mello, R.
1945. Em publicação.
12 — Stoll, N.
1923. Amer. Journ. Hyg. 3; 59.
13 — Vogel, A.
1939. A Text-book of quantitative inorganic analysis. London. Longman, Green & Co.
14 — Chandler, A.
1929. Hookworm disease. New York, The Macmillan Co.
15 — Cruz, W. O.
1934. Mem. Inst. Osw. Cruz, 29; 263.
16 — Payne, G. G. & Payne, F. K.
1940. The Am. Jour. Hyg. 32: 125.
17 — Kimball, O. P. & Marine, D.
1918. Arch. Int. Med. 22; 41.
18 — Deville
1856. C. R. Soc. Biol. 43; 970.
19 — Kendrick, J. F.
1934. Jour. of Trop. Med. 14; 363.

PROTOCOLO

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
					EXPERIÊNCIA 1					
20.9.43	0	3.2	5.00	20	63	15.5	25	9.0	3	Pirofosfato de ferro 0.50 g
22.9	2	3.3	5.25	22	67	16	24	11.0	6	Pirofosfato de ferro 0.50 g
24.9	4	3.5	6.25	26	74	18	24	8.4	11	Pirofosfato de ferro 0.50 g
28.9	8	3.4	5.75	22	65	17	26	9.6	10	Pirofosfato de ferro 0.70 g
30.9	10	3.5	6.50	25	72	18	26	10.4	8	Pirofosfato de ferro 0.70 g
4.10	14	3.6	7.00	25	70	19	28	13 0	6	Pirofosfato de ferro 0.70 g
6.10	16	3.91	8.25	27	69	21	30	12.0	5	Pirofosfato de ferro 0.70 g
11.10	21	3.8	8.00	27	71	21	30	11.0	7	Pirofosfato de ferro 0.70 g
19.10	29	3.6	8.25	25	74	23	33	9.2	8	Pirofosfato de ferro 0.70 g
25.10	35	3.9	7.25	28	72	19	26	—	2	Pirofosfato de ferro 0.70 g
9.11	50	4.0	7.50	28	70	19	28	10.8	3	Pirofosfato de ferro 0.70 g
23.11	64	—	—	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g
25.11	66	4.1	7.25	28	68	18	26	9.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
1.12	71	4.3	9.00	31	72	21	29	13.3	—	Sutfafo ferroso 1.0 g
4.12	74	4.8	9.75	38	72	20	28	13.0	—	Sulfato ferroso 1.0 g
8.12	78	4.4	8.75	30	68	20	29	7.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
13.12	83	—	—	—	—	—	—	15.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
17.12	87	4.2	9.50	33	78	23	29	16.2	—	Sulfato ferroso 1.0 g
23.12	93	4.2	10.00	32	76	24	31	14.4	—	Sulfato ferroso 1.0 g
4.1.44	105	4.0	9.50	29	73	24	32	11.0	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
14.1	115	—	9.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g.
20.1	121	4.2	9.00	32	76	21	28	9.6	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
10 2	142	4.1	8.75	32	78	21	27	8.6	—	Sulfato ferroso 0.50 g
19.2	151	—	10.25	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
				EXPERIÊNCIA 1 (conclusão)						
25.2	157	—	10.25	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
3.3	164	—	10.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g
21.3	182	—	11.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g
29.3	190	4.5	10.50	35	78	23	30	8.4	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
31.3	192	—	—	—	—	—	—	—	—	1° vermifugo.
4.4	196	—	10.25	—	—	—	—	—	—	
5.4	197	—	—	—	—	—	—	—	—	2° vermifugo.
11.4	203	4.5	10.00	36	80	22	28	12.0	0.2	
16.4	208	—	—	—	—	—	—	—	—	3° vermifugo.
20.4	212	4.3	10.75	34	79	25	31	7.6	—	A partir do dia 29.3, apezar de não estar assinalado, o paciente tomou o sulfato ferroso.
				EXPERIÊNCIA 2						
1.11.43	0	2.5	4.50	16	64	18	28	16.2	4	Sulfato ferroso 1.0 g
16.11	7	2.6	4.75	18	69	18	26	7.0	8	Sulfato ferroso 1.0 g
18.11	9	2.8	5.00	22	78	18	23	8.0	10	Sulfato ferroso 1.0 g
23.11	14	2.5	5.50	21	82	22	26	7.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
29.11	20	3.8	7.00	26	69	18	27	8.2	4	Sulfato ferroso 1.0 g
2.12	23	3.9	7.50	30	77	18	25	12.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
6.12	28	7.4	7.75	30	88	23	26	10.4	3	Sulfato ferroso 1.0 g
9.12	31	3.8	8.00	31	81	21	26	11.2	—	Sulfato ferroso 1.0 g
10.12	32	—	—	—	—	—	—	—	—	Suspendeu a medicação. Vomitos e diarréa.
14.12	36	3.2	7.25	27	84	22	27	8.8	—	Suspendeu a medicação. Vomitos e diarréa.
20.12	42	3.3	7.50	27	82	23	28	—	—	Suspendeu a medicação. Vomitos e diarréa.

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
				EXPERIÊNCIA 2 (continuação)						
23.12	45	3.1	7.00	23	74	23	30	10.4	—	Recomeçou a tomar o sulfato ferroso na mesma dose.
4.1.44	57	3.2	7.25	26	81	23	28	13.0	—	—
20.1	73	4.0	8.00	28	70	20	29	7 0	—	—
25.1	78	3.3	7.75	27	82	23	29	9.2	2	—
8.2	92	3.8	8.75	29	77	23	30	7.8	—	—
12.2	96	—	—	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
19.2	103	—	8.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 2.0 g
25.2	109	—	8.25	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
3.3	116	—	8.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
21.3	134	—	8.50	—	—	—	—	—	—	Sulgfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
28.3	141	—	8.75	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
7.4	151	—	9.25	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
18.4	162	4.5	10.00	35	78	22	29	13.4	4	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
2.5	176	3.5	8.00	25	72	23	32	6.0	2	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
12.5	186	3.8	9.00	31	82	24	29	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
22.5	196	3.8	8.65	29	77	23	30	6.4	3	Sulfato ferroso 0.50 g

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
					EXPERIÊNCIA 2 (conclusão)					
2.6	207	4.0	9.95	34	85	25	29	11.6	2	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
13.6	218	—	—	—	—	—	—	—	—	1º vermifugo
15.6	220	3.8	9.60	31	82	25	30	6.8	2	Sulfato ferroso 1.0 g
22.6	227	—	—	—	—	—	—	—	—	2º vermifugo
28.6	233	4.4	9.60	38	82	22	27	5.2	—	
4.7	240	—	—	—	—	—	—	—	—	3º vermifugo.
8.7	244	5.0	10.25	40	79	21	26	7.2	3	Alta.
					EXPERIÊNCIA 3					
22.12.43	0	3.2	5.25	23	72	16	23	11.4	2	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
24.12	0	3.2	5.00	23	72	16	22	10.2	1	Sulfato ferroso 1.0 g. + Farinha 20.0 g
27.12	3	3.3	5.00	23	70	15	22	9.0	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
29.12	5	3.3	5.25	24	72	16	24	11.6	3	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
3.1.44	10	3.5	6.00	24	69	17	25	9.2	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
8.1	15	3.6	6.25	24	68	17	26	8.8	2	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
10.1	17	3.7	6.50	26	70	17	25	9.6	5	Sulfato ferroso 1.0 g
12.1	19	3.9	7.50	26	67	19	29	15.0	2	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
15.1	22	4.2	8.50	29	69	20	29	13.8	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
17.1	24	4.5	8.75	32	71	19	27	10.0	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
					EXPERIÊNCIA 3 (continuação)					
19.1	26	4.6	9.75	33	72	21	30	7.4	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
21.1	28	4.6	10.00	34	74	22	30	9.2	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
29.1	36	4.4	9.50	33	75	22	29	8.8	—	Sulfato ferroso 0.50 g
8.2	46	4.4	10.00	34	77	23	29	8.5	—	Sulfato ferroso 0,50 g + Farinha 20.0 g
19.2	57	—	11.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g
25.2	63	—	11.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
3.3	70	—	11.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
21.3	88	—	11.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
4.4	102	—	11.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
22.4	120	—	12.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
2.5	131	4.5	11.75	35	77	26	33	15.2	0.1	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
12.5	141	5.0	12.25	38	76	25	32	—	0.2	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
22.5	151	4.6	11.50	35	76	25	33	7.0	2	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
2.6	162	4.8	12.10	40	83	25	30	12.4	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
15.6	175	4.8	11.80	39	80	25	30	8.2	0.1	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
28.6	188	4.6	10.90	37	80	24	30	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
				EXPERIÊNCIA 3 (conclusão)						
11.7	201	5.0	12.35	38	76	24	32	—	—	1° vermifugo.
21.7	211	4.6	11.25	36	78	24	31	6.6	—	
25.7	215	—	—	—	—	—	—	—	—	2° vermifugo.
2.8	223	5.6	12.65	40	71	23	32	11.2	—	3° vermifugo
15.8	236	5.2	12.10	38	73	24	32	9.0	—	
16.8	237	—	—	—	—	—	—	—	—	4° vermifugo.
22.8	243	5.2	11.80	35	68	23	34	—		Alta.
				EXPERIÊNCIA 4						
4.11.43	0	1.9	2.50	13	68	13	19	6.0	1	Sulfato ferroso 1.0 g
11.11	7	—	4.00	—		—	—	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g
18.11	14	3.3	5.25	24	73	16	22	8.4	6	Sulfato ferroso 1.0 g
23.11	19	3.1	6.00	22	71	19	27	4.8	3	Sulfato ferroso 1.0 g
29.11	25	3.6	7.50	29	80	21	26	7.4	4	Sulfato ferroso 1.0 g
2.12	28	3.8	7.75	31	81	21	25	5.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
6.12	32	4.1	9.00	30	74	22	30	—	—	Sulfato ferroso 1.0g
9.12	35	4.2	9.50	34	81	23	28	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g
14.12	40	3.9	8.75	32	82	22	28	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g
20.12	46	4.0	9.00	34	77	23	30	—	3	Sulfato ferroso 1.0 g
23.12	49	3.8	8.75	29	77	23	30	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g
28.12	54	4.0	8.75	30	75	22	29	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g
4.1.44	62	3.6	8.00	29	80	22	28	—	2	Sulfato ferroso 1.0 g
20.1	78	4.1	10.00	33	81	24	30	—	—	Sulfato derroso 0.50 g + Farinha 20 g diar.
10.2	99	—	9.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20 g
17.2	106	—	10.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g. + Farinha 20 g
19.2	108	—	9.75	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20 g diar.

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
				EXPERIÊNCIA 4 (conclusão)						
25.2	114	—	10.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20 g
3.3	121	—	10.75	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g
21.3	139	—	11.75	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g
11.4	160	4.8	11.00	38	79	23	29	6.6	0.5	Sulfato ferrososo 0.25 g + Farinha 20 g
22.4	171	—	11.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0,25 g + Farinha 20 g
2.5	181	5.0	10.25	38	76	21	29	5.0	0.5	Sulfato ferroso 0 25 g + Farinha 20 g
12.5	191	5.2	11.00	38	73	21	29	—	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20 g
22.5	201	4.5	10.90	37	82	24	30	5.6	1	Sulfato ferroso 0.25 g
2.6	212	4.8	11.50	40	83	24	29	8.0	0.5	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20 g
15.6	225	4.6	10.25	38	82	23	27	8.8	0.1	Sulfato ferroso 0,5 g
28.6	238	5.0	10.90	40	80	22	27	6.8	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20 g
11.7	251	5.0	11.50	37	74	23	31	5.2	—	1° vermifugo.
21.7	261	4.7	10.25	36	77	22	29	5.2	—	
25.7	265	—	—	—	—	—	—	—	—	2° vermifugo
2.8	273	5.1	12.35	41	80	25	30	—	1	3– vermifugo
15.8	286	5.0	11.20	36	72	22	27	7.2	—	
16.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4° vermifugo.
22.8	292	4.8	12.35	40	84	26	31	—	1	Alta.
				EXPERIÊNCIA 5						
25.8.43	0	1.5	1.65	8	53	11	20.6	12.8	5	Sulfato ferroso 1.0 g
26.8	1	1.5	1.65	8	53	11	20.6	—	8	Sulfato ferroso 1.0 g
27.8	2	1.5	1.65	8	53	11	20.6	13.0	8	Pirofosfato de ferro 1.0 g
28 8	3	1.6	1.75	9	56	11	19.5	13.0	16	Sulfato ferroso 1.0 g
29.8	4	1.6	1.75	9	56	11	22.5	9.0	16	Sulfato ferroso 1.0 g

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
					EXPERIÊNCIA 5 (continuação)					
30.8	5	1.9	2.25	10	54	12	19.5	12.4	27	Sulfato ferroso 1.0 g
31.8	6	1.4	1.85	8	57	13	23	—	25	Pirofosfato de ferro 1.0 g
1.9	7	1.6	2.40	10.5	66	15	23	10.5	20	Pirofosfato de ferro 1.0 g
2.9	8	1.5	2.25	9	60	15	23	15.8	18	Pirofosfato de ferro 1.0 g
3.9	9	1.9	2.75	11	58	15	25	—	23	Sulfato ferroso 1.0 g
4.9	10	1.8	2.75	11	61	15	25	11.2	18	Sulfato ferroso 1.0 g
6.9	12	2.3	4.00	16	69	17.5	25	13.6	13	Sulfato ferroso 1.0 g
8.9	14	2.8	5.25	20	70	19	26	9 2	12	Sulfato ferroso 1.0 g
10.9	16	2.8	5.50	20	70	20	27	7.2	12	Sulfato ferroso 1.0 g
13.9	19	2.8	5.75	21	72	20	27	6.4	12	Sulfato ferroso 1.0 g
16.9	22	3.2	6.50	22	70	20	30	6.8	7	Sulfato ferroso 1.0 g
20.9	26	4.0	8.25	30	75	21	28	6.2	10	Sulfato ferroso 1.0 g
24.9	30	4.2	9.25	34	81	22	27	7.0	10	Sulfato ferroso 1.0 g
27.9	33	4.5	9.50	33	73	21	29	12.6	4	Sulfato ferroso 1.0 g
4.10	40	4.8	11.25	34	71	24	33	13.0	3	Sulfato ferroso 1.0 g
9.10	45	4.3	11.00	33	77	25	33	—	2	Sulfato ferroso 1.0 g
25.10	61	4.3	10.00	33	77	23	30	—	1	Suspendeu a medicação
9.11	76	4.0	7.75	28	70	20	28	—	—	—
24.11	91	3.6	7.50	25	70	21	30	—	—	—
30.11	97	3.5	7.00	27	77	20	26	13.8	—	—
3.12	100	3.5	7.25	28	78	21	26	10.8	—	—
7.12	107	3.8	7.00	28	74	18	25	11.4	—	Sulfato ferroso 1.0 g
10.12	110	4.1	8.75	30	74	21	29	14.0	—	Sulfato ferroso 1.0 g
15.12	115	4.0	8.50	29	72	21	29	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g
28.12	128	4.1	9.25	33	80	23	28	7.4	—	Sulfato ferroso 1.0 g
31.12	131	4.6	10.25	35	76	22	29	10.8	—	Sulfato ferroso 1.0 g
1.1.44	132	—	—	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
14.1	145	4.5	11.00	39	86	24	28	10.0	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
20.1	151	4.6	11.00	39	85	24	28	14.2	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³	HEMAT. %	I vol. μ^3	I Hb. $\gamma\gamma$	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
					EXPERIÊNCIA 5 (conclusão)					
10.2	172	4.6	11.50	39	85	25	29	9.4	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
19.2	181	—	11.25	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
25.2	187	—	12.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
3.3	194	—	12.25	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
21.3	212	—	12.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
11.4	233	5.0	11.75	40	80	24	29	13.6	1	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
22.4	244	—	11.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.25 + Farinha 20.0 g
2.5	254	4.8	11.00	40	83	23	28	14.0	1	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
12.5	261	—	10.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
2.6	282	4.8	11.35	40	83	26	31	11.0	2	Sulfato ferroso 0.25. g + Farinha 20.0 g
9.6	289	—	—	—	—	—	—	—	—	Tomou 1º vermifugo.
15 6	295	5.6	11.20	41	74	21	28	9.6	1	—
20.6	300	—	—	—	—	—	—	—	—	Tomou o 2º vermifugo.
28.6	308	5.2	12.95	42	80	25	31	8.0	—	—
29.6	309	—	—	—	—	—	—	—	—	Tomou o 3º bermifugo.
8.7	318	5.4	12.95	42	78	24	31	9.6	0.5	Teve alta.
					EXPERIÊNCIA 6					
8.1.44	0	2.2	2.75	15	681	12.5	18	10.4	3	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20 g
10.1	2	2.2	2.75	16	73	12.5	18	8.6	5	Sulfato ferroso 1.0 g
12.1	4	2.6	4.25	19	73	16	22	10.8	5	+ Farinha 20 20 g
15.1	7	2.4	4.50	17	71	19	26	11.0	6	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20 g

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
					EXPERIÊNCIA 6 (continuação)					
17.1	9	2.7	5.50	20	74	19	26	6.0	5	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20
19.1	11	2.9	5.75	23	79	20	25	5.2	4	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20 g
21.1	13	3.0	6.25	24	80	21	26	11.6	3	Sulfato ferrososo 1.0 g + Farinha 20 g
29.1	21	—	6.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20 g
8.2	31	—	9.25	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20 g
14.2	37	—	—	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20 g
19.2	42	—	10.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20 g
25.2	48	—	20.75	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20 g
3.3	55	—	11.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20 g
21.3	73	—	11.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 50 g + Farinha 20 g
24.3	76	4.8	11.50	39	81	24	30	6.8	1	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
15.4	98	5.0	11.75	40	80	24	30	8.0	1	Sulfato ferroso 0.50 g +farinha 20.0 g
22.4	104	—	11.75	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20 g
2.5	115	4.6	1.500	38	82	23	28	6.0	1	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20 g
12.5	125	—	10.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.10 g + Farinha 20 g por
22.5	135	4.8	10.60	40	83	22	27	7.4	2	Sulfato ferroso 0.10 g + Farinha 20.0 g por

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
				EXPERIÊNCIA 6 (conclusão)						
2.6	146	5.0	11.50	38	76	23	30	8.2	1	Sulfato ferroso 0.10 g + Farinha 20 g por
15.6	159	5.0	11.50	41	82	23	28	9.6	1	Sulfato ferroso 0.10 g + Farinha 20 g por
28.6	172	5.6	12.95	48	85	22	27	9.0	2	Sulfato ferrosos 0.10 g + Farinha 20 g por
21.7	197	5.2	11.50	41	79	22	28	5.6	1	Sulfato ferroso 0.10 g + Farinha 20 g por
3.8	210	5.2	12.35	46	88	24	27	—	1	Vermifugo. Quenopódio 0.6 + Tetrac. carb. 1.8+0.ric. 40,0
18 8	225	—	—	—	—	—	—	—	—	2º Vermifugo. Idêntico ao 1º.
21.8	228	5.4	11.20	36	67	21	31	6.6	2	Por todos êsses dias a doente tomou o sulfato ferroso.
29.8	236	—	—	—	—	—	—	—	—	3º Vermifugo.
30,8	237	5.6	12.00	38	68	21	31	—	—	Alta.
				EXPERIÊNCIA 7						
29.1.44	0	2.2	4.50	16	73	20	28	6.6	4	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 0.0 g
1.2	3	—	5.25	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 10.0 g
6.2	8	2.8	5.75	21	75	21	27	8.0	6	Sulfato ferroso 10.0 g + Farinha 20.0 g
10.2	12	3.9	7.00	31	79	18	23	5.2	7	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 10 0 g
19.2	21	—	10.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
25.2	27	4.2	9.75	33	79	23	29	—	5	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
3.3	34	—	9.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g

EXPERIÊNCIA 7 (conclusão)

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
21.3	52	—	10.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
20.4	82	4.1	9.50	32	78	23	30	5.4	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
22.4	84	—	9.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
2.5	94	4.1	9.25	30	73	23	31	5.0	0.5	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
12.5	104	4.3	9.60	33	77	22	29	—	1	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
22.5	114	3.4	9.00	28	82	26	32	6.0	1	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
2.6	125	3.8	9.95	30	79	26	33	6.0	0.2	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
15.6	138	4.2	10.00	32	71	24	31	5.4	1	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
28.6	151	3.4	9.50	28	82	15	33	7.6	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
21.7	174	4.0	9.60	34	85	21	28	8.0	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
2.8	186	4.5	10.60	35	77	24	30	—	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
21.8	205	4.8	11.80	32	67	25	32	6.4	—	Sulfato ferroso 0.25 g
23.8	207	—	—	—	—	—	—	—	—	+ Farinha 20.0 g
30.8	214	4.4	10.25	34	78	23	30	—	—	1° Vermifugo.
4.9	219	—	—	—	—	—	—	—	—	2° Vermifugo.
21.9	236	—	—	—	—	—	—	—	—	3° Vermifugo.
6.10	251	5.2	12.35	40	77	24	31	8.8	0.2	Alta.

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
					EXPERIÊNCIA 8					
3.8.43	0	1.6	2.50	9	57	16	28	5.2	6	Sulfato ferroso 0.40 g
5.8	2	1.9	3.50	13	68	18	27	6.8	7	Sulfato ferroso 0.40 g
7.8	4	2.5	5.50	21	84	22	27	6.8	7	Sulfato ferroso 0.40 g
9.8	6	2.8	6.00	22	79	21	27	5.8	20	Sulfato ferroso 0.40 g
11.8	8	2.9	6.50	25	86	22	26	8.0	20	Sulfato ferroso 0.40 g
13.8	10	3.4	7.50	28	82	22	27	8.0	13	Sulfato ferroso 0.40 g
16.8	13	3.6	8.25	29	80	23	28		8	Sulfato ferroso 0.40 g
18.8	15	4.0	9.00	31	78	23	29	7.6	6	Sulfato ferroso 0.40 g
23.8	20	4.0	9.25	31	78	23	30		4	Sulfato ferroso 0.40 g
27.8	24	4.2	9.25	31	74	22	30	11.4	5	Sulfato ferroso 0.40 g
1.9	29	4.2	10.00	31	74	24	32	12.4	7	Sulfato ferroso 0.40 g
8.9	36	4.2	10.00	31	74	24	32	14.2	9	Sulfato ferroso 0.40 g
9.9	37	—	-	—	—	—			-	Pirofosfato de ferro 0,27 g + sal de cozinha 10.0 g
15.9	43	4.5	11.25	34	76	25	33	10.4	-	Pirofosfato de ferro 0.35 g + sal de cozinha 10.0 g
22.9	50	4.2	10.00	31	74	24	32	6.4	1	Pirofosfato de ferro 0.35 g. + sal de cozinha 10.0 g
28.9	56	4.2	10.25	30	73	24	32	8.2		Pirofosfato de ferro 0.10.g
8.10	66	4.0	9.25	28	70	23	33	9.4	1	Pirofosfato de ferro 0.35 g + sal de cozinha 10.0 g
9.10	67	—	—	—	—	—	–	–	—	Pirofosfato de ferro 0.50 g + sal de cozinha 10.0 d
19.10	77	2.6	6.50	21	81	25	31	5.4	10	Pirofosfato de ferro 0.50 g + sal de conzinha 10.0 g
21.10	79	2.6	6.25	21	81	24	30	–	—	Pirofosfato de ferro10.0 g + sal de cozinha 10.0 g
25.10	83	2.7	6.25	22	81	23	28	10.8	7	Pirofosfato de ferro 0.50 g + sal de cozinha 10.0 g
4.11	93	2.7	4.50	20	74	17	23	8.8	6	Pirofosfato de ferro 0.50 g + sal de cozinha 10.0 g
9.11	98	2.8	5.50	20	72	19	27	14.6	5	Pirofosfato de ferro 0.50 g + + sal de cozinha 10.0 g

EXPERIÊNCIA 8 (continuação)

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm^3	Hb. g por 100 cm^3 sangue	HEMAT. %	I vol. u^3	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm^3	RET. %	OBSERVAÇÕES
12.11	101	—	—	—	-			—	—	Pirofosfato de ferro 1.0 g
16.11	105	2.1	4.25	17	81	20	25	7.4	—	Pirofosfato de ferro 1.0 g
18.11	107	2.2	4.50	19	86	20	24	13.8	—	Pirofosfato de ferro 1.0 g
24.11	113	2.2	4.50	19	86	24	28	7.2	—	Pirofosfato de ferro 1.0 g
25.11	114								—	Sulfato ferroso 1.0 g
30.11	119	2.5	5.75	22	88	23	26	7.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
3.12	122	2.6	6.00	23	88	23	26	8.0	—	Sulfato ferroso 1.0 g
7.12	126	3.0	6.25	26	87	21	24	9.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
10.12	129	4.0	8.00	27	68	20	30	6.4	—	Sulfato ferroso 1.0 g
15 12	134	4.0	8.00	26	65	20	31	13.4	-	Sulfato ferroso 1.0 g
22.12	141	3.4	6.75	24	70	20	28	9.4	—	Sulfato ferroso 1.0 g
27.12	146	3.4	6.75	24	70	20	28	8.6	—	Sulfato ferroso 1.0 g
3.1.44	153	3.7	7.50	27	73	20	28	13.2	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
13.1	163	3.7	7.50	27	73	20	28	15.4	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
20.1	170	4.3	9.25	34	79	21	27	10.6	—	Sulfato ferroso 10 g + Farinha 20.0 g
25.1	175	3.8	8.75	31	81	23	28	8.8	—	Sulfato ferroso 1.0 g
10.2	191	3.8	9.50	33	87	25	29	8.8	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 20.0 g
19.2	200	—	10.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + Farinha 2.0 g
25.2	206	—	10.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g
3.3	213	—	10.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 1.0 g + Farinha 20.0 g
21.3	231	—	10.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
22.4	262	—	10.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
2.5	272	3.8	8.75	30	79	23	29	12.0	4	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
				EXPERIÊNCIA 8 (conclusão)						
12.5	282	3.8	9.00	30	79	24	30	—	4	Sulfato ferroso 0.50 g + + Farinha 20.0 g
22.5	292	3.4	8.35	27	79	24	31	5.2	3	Sulfato ferroso 0. 25 g + Farinha 20.0 g
2.6	303	4.0	9.30	34	84	23	28	8.4	—	Sulfato ferroso 0.25 g + Farinha 20.0 g
15.6	316	4.2	10.25	35	83	24	30	8.6	1	1º Vermifugo.
28.6	329	4.2	10.25	35	83	24	30	6.8	-	2º Vermifugo.
17.7	348	5.2	10.90	38	73	21	29	7.2	-	3º Vermifugo.
28.7	359	4.4	11.20	36	82	25	32	—	1	Alta.
				EXPERIÊNCIA 9						
3.9.43	0	3.2	5.25	22	69	16.5	24	9.5	5	Pirofosfato de ferro 1.0 g
4.9	1	3.2	5.00	22	69	15.5	23	9.0	7	Pirofosfato de ferro 1.0 g
5.9	2	3.4	6.00	26	76	17.5	23	10.0	12	Pirofosfato de ferro 1.0 g
8.9	5	3.5	6.50	27	77	18.5	24	9.6	12	Pirofosfato de ferro 1.0 g
10.9	7	4.2	8.50	31	74	20	27	8.0	8	Pirofosfato de ferro 1.0 g
13.9	10	4.3	9.50	32	75	22	30	8.8	5	Pirofosfato de ferro 1.0 g
16.9	13	4.4	9.75	33	75	22	30	8.2	6	Pirofosfato de ferro 1.0 g
20.9	17	4.4	10.00	33	75	23	30	8.8	3	Pirofosfato de ferro 1.0 g
21.9	18	—	—	—	—	—	—	—	—	Pirofosfato de ferro 0.20 g + sal de cozinha 10.0 g
27.9	24	4.7	10.25	34	73	22	30	9.0	5	Pirofosfato de ferro 0.20 g + sal de cozinha 10.0 g
6.10	33	4.7	10.50	34	73	22	31	8.2	—	Pirofosfato de ferro 0.20 g + sal de cozinha 10.0 g
19.10	46	4.6	10.00	32	70	22	31	9.6	3	Pirofosfato de ferro 0.20 g + sal de cozinha 10.0 g
25.10	52	4.8	10.50	33	69	22	32	—	1	Pirofosfato de ferro 0.20 g sal de cozinha 10.0 g
9.11	67	4.3	9.50	30	70	22	32	6.2	2	Suspendeu a medicação.

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
				EXPERIÊNCIA 9 (conclusão)						
25.11	83	4.2	9.00	30	71	21	30	7.0	—	Suspendeu a medicação.
1.12	89	4.6	9.25	32	70	20	29	10.4	—	Sulfato ferroso 0.50 g + de cozinha 10.0 g
4.12	92	4.5	9.00	31	69	20	29	9.2	—	Sulfato ferroso 0.50 g + sal de cozinha 10.g.
8.12	96	4.3	8.50	30	70	20	28	9.6	—	Sulfato ferroso 0,50 g
13.12	101	4.5	9.50	34	75	21	28	7.6	—	Sulfato ferroso 0.50 g
17.12	105	4.0	9.00	32	80	22	28	12.6	—	Sulfato ferroso 0.50
22.12	110	4.2	10.00	34	80	24	30	13.2	1	Sulfato ferroso.50 g
30.12	118	4.4	10.00	34	77	23	30	10.6	—	Sulfato de ferro 0.50 g +sal cozinha 10.0 g
14.1.44	133	4.0	9.25	32	80	23	29	8.8	—	Sulfato ferroso 0.50 g + sal de cozinha 10.0 g
20.1	139	4.4	9.75	33	75	22	30	8.2	—	Sulfato ferroso 0.50 g + sal de cozinha 10.0 g
1.2	151	—	10.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + sal de cozinha 10.0 g
8.2	158	—	10.75	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g +sal de cozinha 10.0 g
19.2	169	—	11.00	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g + sal de cozinha 10 g
25.2	175	—	11.50	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g
29.2	179	4.8	11.00	32	76	26	34	8.2	—	Sulfato ferroso 0.50 g
3.3	182	—	11.75	—	—	—	—	—	—	Sulfato ferroso 0.50 g
10.3	189	—	12.50	—	—	—	—	—	—	+sal de cozinha 10.0 g
21.3	200	—	13.00	—	—	—	—	—	—	1° Vermifugo.
23.3	203	4.6	12.00	34	74	26	34	7.2	—	2° Vermifugo.
24.3	204	—	—	—	—	—	—	—	—	3° Vermifugo.
29.3	209	4.4	11.75	34	77	27	34	10.0	—	A partir de 25.2 o paciente continuou a tomar o sulf. fer.

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^6 mm³	Hb. g por 100 cm³ sangue	HEMAT. %	I vol. u³	I Hb. γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm³	RET. %	OBSERVAÇÕES
				EXPERIÊNCIA 10						
17.12	0	2.2	4.00	15	68	18	27	—	2	—
24.12	0	2.3	3.25	14	61	14	23	—	1	—
29.12	0	2.2	3.25	15	68	15	22	—		—
6.1.44	0	2.3	3.25	15	67	14	22	—	2	Sulfato ferroso 1.0 g
8.1	2	3.3	4.50	20	61	13.5	22	—	5	Sulfato ferroso 1.0 g
10,1	4	3.4	5.00	21	62	15	24	—	10	Sulfato ferroso 1.0 g
12.1	6	4.0	7.50	26	65	19	28	—	8	Sulfato ferroso 1.0 g
15.1	9	4.1	8.25	27	66	20	31	—	8	Sulfato ferroso 1.0 g
17.1	11	4.2	9.00	30	71	21	30	—	5	Sulfato ferroso 1.0 g
19.1	13	4.3	9.25	32	75	22	29	—	3	Sulfato ferroso 1.0 g
21.1	15	4.4	10.50	35	79	24	30	—	2	Sulfato ferroso 1.0 g
29.1	23	4.1	9.00	31	76	22	29	—	2	Sulfato ferroso 1.0 g
8.2	33	4.2	9.25	32	76	22	29	—	1	Sulfato ferroso 1.0 g
19.2	44	—	10.25	—	—	—	—	—	—	—
25.2	50	—	10.25	—	—	—	—	—	—	—
3.3	57	—	10.75	—	—	—	—	—	—	—
21.3	75	—	11.00	—	—	—	—	—	—	—
4.4	89	—	—	—	—	—	—	—	—	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão.
15.4	100	4.2	10.00	32	74	23	31	—	3	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão.
22.4	107	—	9.75	—	—	—	—	—	—	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão.
2.5	117	4.4	11.00	34	78	25	32	—	2	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão
12.5	127	—	11.00	—	—	—	—	—	—	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão.
22.5	137	4.2	—	—	—	—	—	12.0	2	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão.

EXPERIÊNCIA 10 (conclusão)

DATA	DIAS EXPERIÊNCIA	Ht. 10^3 mm^3	Hb. g por 100 cm^3 sangue	HEMAT. %	I vol. u^3	I Hb γγ	I sat. %	Leuc. 10^3 mm^3	RET. %	OBSERVAÇÕES
2.6	148	4.5	10.60	35	77	24	30	11.4	—	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão.
15.6	161	4.5	10.60	37	82	23	29	16.0	0.2	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão.
28.6	174	4.2	10.00	32	76	23	30	—	—	Citrato fer. amoniac. pardo 1.0 g + feijão.
11.7	187	4.4	10.25	34	77	23	30	8.8	—	1º Vermífugo.
21.7	197	4.8	11.50	35	73	24	32	11.0	—	
25.7	201	—	—	—	—	—	—	—	—	2º Vermífugo.
2.8	209	5.2	12.35	40	77	24	32	—	—	3º Vermífugo.
15.8	222	4.8	10.60	36	75	22	30	—	—	
16.8	223	—	—	—	—	—	—	—	—	4º Vermífugo.
22.8	229	5.0	11.80	38	75	23	31	—	—	Alta.

Contribuição ao conhecimento dos Crustáceos do Rio de Janeiro: Ordem EUCOPEPODA

por

Lejeune P. H. de Oliveira (*)

(Com 7 estampas)

I — INTRODUÇÃO

Os crustáceos da ordem *Eucopepoda* Claus, 1875 estudados no presente trabalho fazem parte da coleção de material planctonico capturado na primavera de 1944 e no verão de 1945. Êste material está distribuído em tubos contendo misturas líquidas conservadoras e montado em 140 lâminas microscópicas.

Ao Exmo. Sr. Comandante, Capitão de Mar e Guerra, Alfredo Amancio dos Santos agradecemos o ter pôsto a nossa disposição a sua biblioteca náutica, e preciosos esclarecimentos sôbre os assuntos maritimos.

Ao Exmo. Sr. Comandante João Paiva de Azevedo, Capitão de Mar e Guerra M. D. Diretor do Armamento, agradecemos ter pôsto à disposição do bote do Instituto Oswaldo Cruz os estaleiros na praia da Armação, durante os dias em que capturavamos material em águas de seus domínios, e, em Niterói e adjacências.

Ao Prof. Dr. Tales Martins, ao Dr. J. A. L. do Nin Ferreira agradecemos. Ao Dr. João C. N. Penido agradecemos a cooperação na montagem das lâminas.

A captura do material foi feita em embarcação de bôca aberta, pequeno bote que atraca em qualquer praia, propulsão por motor de popa "Archimedes". Quando chegamos ao local próprio para captura, diminuímos a velocidade, passamos a navegar muito devagar. Quando o bote desenvolve 3 a 1 ½ milha por hora arriamos as rêdes de plancton. Nesta velocidade as rêdes não se rasgam.

* Recebido para publicação a 26 de março de 1945.

Usamos duas rêdes para águas superficiais: a rêde de malha 13 XX rebocada a 2 braças a popa, e a rêde de Hense que lançamos por bombordo deixando-a flutuar de 10 até 20 braças depois do bote (22, 12 — 19 est. I).

Outra rêde para águas superficiais e de pequena profundidade é a de malha 16 XX, que lançamos ao mar pelo boreste; esta possui uma rosca (9, 10, 11, est. I) que é atarrachada em uma haste que à guia para o fundo, é poitada com uma chumbada (21, est. I).

Na oficina do Instituto Oswaldo Cruz elas foram construídas do seguinte modo: Rêde para capturar material de 50 micra até 2.500 micra — cônica, composta de uma arco de latão forte, 20 centimetros de diâmetro, no qual se prende a rêde de 1 metro de comprimento; na primeira metade usamos tecido de preço baixo, pràticamente impermeável, com um refôrço (2, est. I) na segunda metade (4, est. I) está a rêde filtradora de sêda reforçada: "Swiss Silk Belting Cloth Mfg. Co. Zurick, sêda n.º 13 XX". Fazemos também modelos todos em sêda.

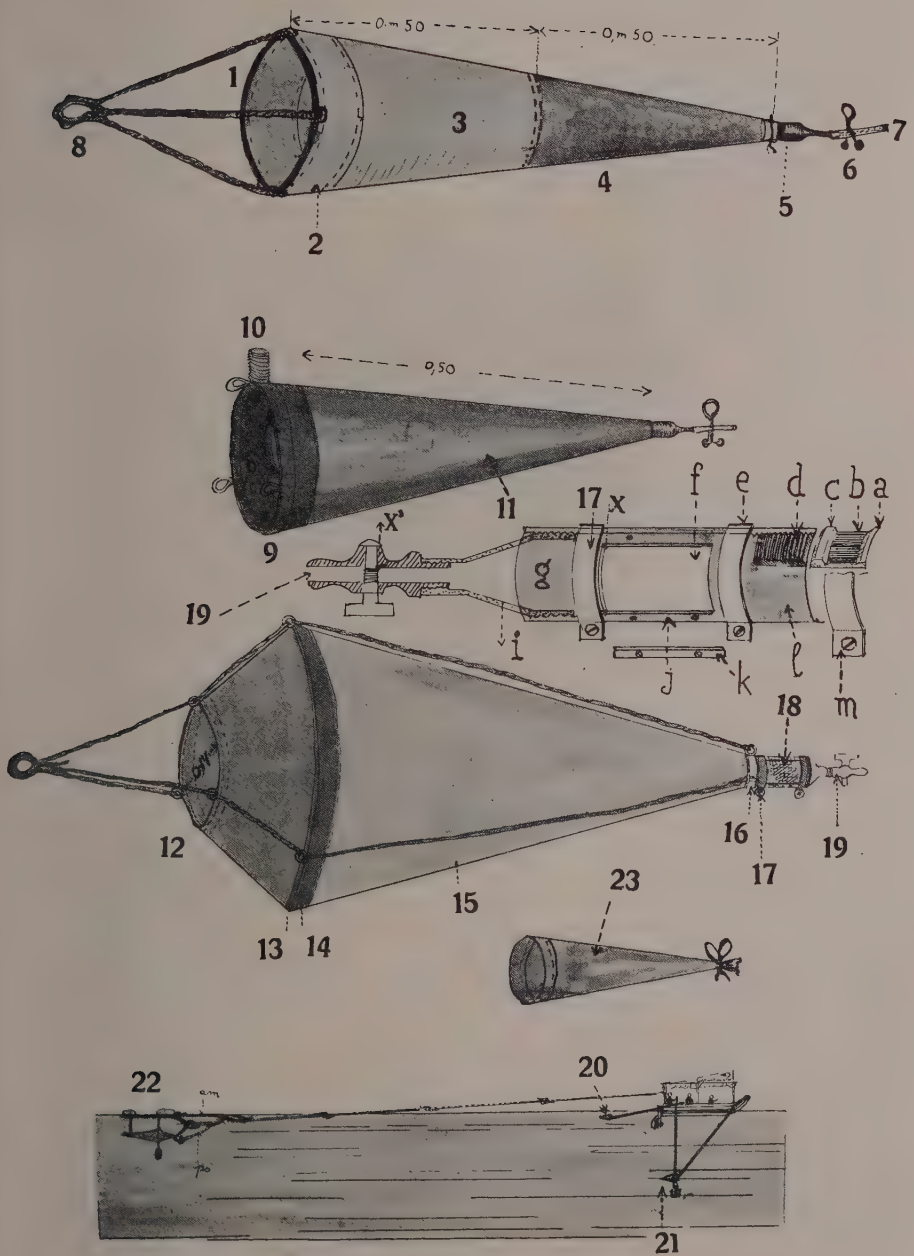
O material animal e vegetal é retido na sêda e se concentra numa peça de latão (5- est. I) que é uma redução de 1 ½ para ¼ de polegada. Nela se adapta um tubo de borracha (7 — est. I) que é fechado por uma pinça (6, est. I). O arco de latão é prêso por três cabos, bitola de ¼ de polegada, de 30 centimetros de comprimento, em "pé de galinha" ajuntados num elo.

Quando o bote vai adiante devagar localizamos geogràficamente onde vamos arriar as rêdes (pelo cruzamento de 2 linhas tomadas em função de pontos vistos da terra) em seguida largamos o aparelho com a rêde de Hense, cujo elo está seguro por um lais de guia a uma ponta de um cabo, bitola de ¾ de polegada, 20 a 40 metros de comprimento; a outra ponta faz-se fixa ao olhal de bombordo. Logo após arriamos pelo boreste as outras rêdes. Deixa-se o bote seguir em derrota simples ½ a 2 milhas e toma-se nota do local onde as rêdes foram recolhidas. O pescador fica segurando a rêde até escorrer tôda a água e até o plancton ficar concentrado na peça de latão, depois o vasa em um frasco de vidro.

Construímos uma rêde para capturar material medindo entre 1 mm. e 12 mms., do tipo da rêde de Hense. Ela se compõe de dois fortes anéis de

ESTAMPA 1

Rêdes de plancton usadas para captura de material medindo desde 50/1.000 até 12 milimetros, pela Estação de Hidrobiologia do Instituto Oswaldo Cruz. Rêdes para águas superficiais: n.º 1 a 8; para superfície e pequena profundidade: n.º 9 a 11; rêde tipo de Hense: n.º 12 a 19; rêde improvisada: n.º 23; aparelho flutuante com rêde de Hense: — n.º 22.


0,m 50
0,m 50
1
2
3
4
5
6
7
8
10
0,50
9
11
17
x
x'
f
e
d
c
b
a
g
19
i
j
k
l
m
18
12
16
17
19
15
13
14
23
22
20
21

latão, sendo o primeiro de 14 centímetros de diâmetro (12, est. 1) e o segundo com 40 centímetros. Êstes anéis são reunidos por um pano de algodão, resistente, impermeável, (13 est. I). A distância entre os anéis é 20 centímetros; há um refôrço no pano de algodão (14) onde se costura a sêde "G.G. 30 XX. S. S. B. Mfg. C°. Zurick" A distância do 2.° anel até a alça do concentrador: 1m. 20.

O orifício de entrada da rêde é pequeno (14 centímetros) mas a superfície filtrante é grande. Quando capturamos COPEPODA fechamos a bôca da rêde de Hense com uma pequena rêde de malha de 12 mms., tamanho máximo dêstes crustáceos.

O concentrador se compõe de: uma luva de encanamento de 2 polegadas, com duas roscas na extremidade e cortada em duas largas janelas retangulares (f). A tela de sêda é adaptada com duas alças (17) e (e), apertada com uma chapa (k) aparafusada em (j). Atarrachada na luva há uma peça para prender a sêda (15) com a alça (16). Em *m* vê-se um corte da alça que entra num encaixe (b) com dois bordos arredondados (a- c). Na parte inferior (g) da luva está atarrachada uma redução (i) que vai à tor-

---

ESTAMPA 2

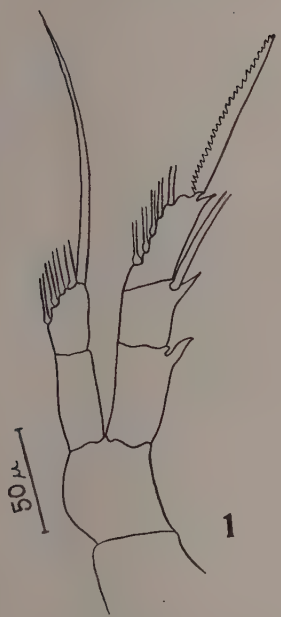
Fig. 1 — *Oithona sapucaiae* n. sp., 2.° par de patas.
Fig. 2 — *Oithona sapucaiae* n. sp., 5.° par de patas.
Fig. 3 — *Oithona sapucaiae* n. sp., 1.° par de patas.
Fig. 4 — *Calanus propinquus* Brady. Desenho muito esquematizado com a nomenclatura sistematica adotada por Wilson :

1 — rostro ; 2 — 1.° par de antenas ; 3 — mandibula ; 4 — 1.° par de maxilas ; 5 — 2.° par de maxilas ; 6 — maxilípodo ; 7 — I par de patas ; 8 — exópodo (a) e endópodo (b); 9 — II par de patas ; 10 — III par de patas; 11 — IV par de patas; 12 — V par de patas; 13 — I segmento do metasoma; 14 — II segmento do metasoma; 15 — III segmento do metasoma; 16 — IV segmento do metasoma; 17 — V segmento do metasoma; 18 — VI segmento do metasoma; 19, 20, 21 — 1.°, 2.°, 3.° segmento do urosoma; 22 — télson; 23 — lâmina caudal; 24 — cerdas caudais.

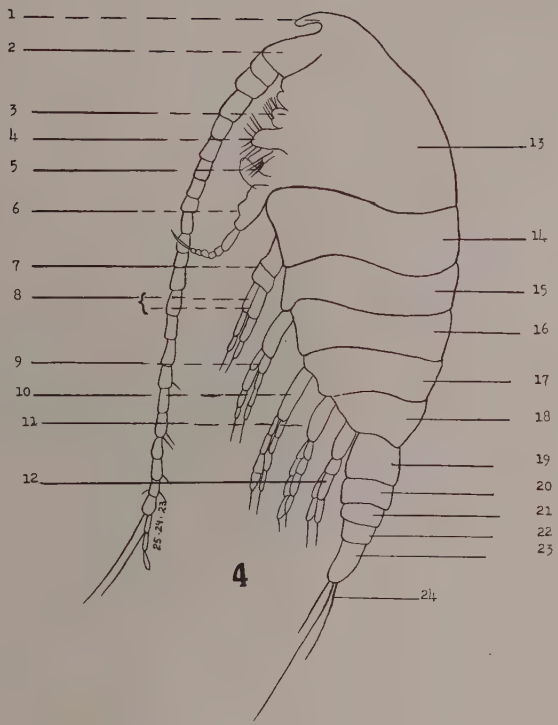
Nomenclatura anatomica de GIESBRECHT :

13 — segmento cefálico.
14 — segmento toracico I.
15 — segmento toracico II.
16 — segmento toracico III.
17 — segmento toracico IV.
18 — segmento toracico V.
19 — segmento genital.
20 — 1.° segmento medio abdominal.
21 — 2.° segmento medio abdominal.
22 — segmento anal.
23 — furca.
22 — "Telson" termo usado por CALMAN, mesmo em copepodos.

MEM. INST. OSWALDO CRUZ
42 (2), ABRIL 1945

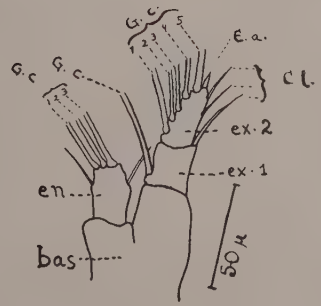


1



4

2



3

Edith da Fonseca del.

neira. Quando se esgota a rêde, o material plantônico concentrase de x até x', abre-se a torneira, vazando-o em um frasco de vidro.

A nossa rêde é fixada em um aparelho flutuante com duas bóias que sustentam uma barra de ferro, bitola de ½ polegada, estabilizada por uma chumbada. O aparelho é rebocado por um só cabo de uns 20 a 50 metros (ou vários cabos de laborar emendados com aboçaduras); êste cabo tem uma ponta fixa no elo de bombordo e a outra no "amante" da rêde de Hense. A pernada que vai do elo do "pé de galinha" da rêde de Hense é feita como uma pôa e enfiado na pôa (po) um amante (am) cujo chicote vai fazer fixo num ilhós da barra de ferro, junto à bóia.

Usamos uma pequena rêde para captura de material de 50 até 2.000 micra (9, est. I), arco de 15 centímetros de diâmetro, com rosca a prender a uma peça para o empurrar para o fundo. O arco tem três elos para prender o pé de galinha. A rêde tem 50 centímetros de comprimento e leva sòmente sêda "n.º 16 XX S.S.B.C."

A conservação das rêdes é feita, fervendo-as com solução de tanino e infuso de mangue e aroeira.

Escolhe-se a sêda que se usa nos moinhos para peneirar farinha de trigo, para que as rêdes de plancton tenham grande resistência e durabilidade num serviço metódico e contínuo.

Para captura em pequenos serviços, quando se quer fazer uma coleta numa canoa a remos, apanhando pouco material para demonstração numa aula de curso de história natural, uma outra sêda qualquer serve; pode-se mesmo fazer o arco com ferro, pode-se dispensar o concentrador amarrando a rêde com um cordão (23, est. I). E' quase certo que no fim de uma excursão pequena esta rêde improvisada esteja inutilizada, rasgada e enferrujada, mas o interessado terá colhido material marinho microscópico animal e vegetal suficiente para demonstrações em aula.

Os fixadores comuns servem, mas é melhor que as misturas fixadoras sejam feitas com a própria água do local de captura (cuja salinidade varia de 8 a 35 por mil nos locais onde capturamos os *Copepoda* referidos no presente trabalho). Usamos: formol, álcool, formol-acético, mistura fixadora de J. Gomes de Faria (água do mar — 10, glicerina — 10, formol-1); mistura fixadora de Bouin: picro-formol-acético- água do mar. Deu ótimo resultado o método de Francotte seguido tal qual como M. Langeron o aconselha no seu *Precis de Microscopie*. Fazem-se exames a fresco, a fundo negro; as lâminas são montadas em bálsamo, em líquido de Francotte ou em glicerina ou em líquido de G. Faria.

Adotamos para nomenclatura do corpo e para diagnose dos gêneros o que a autoridade de Charles Branch Wilson compendiou na sua monografia, após o estudo de milhares de exemplares da gigantesca coleção da Estação de Hidrobiologia de Woods Hole, onde se captura material planctonico ininterruptamente desde 1885 .

II — LISTA DAS ESPÉCIES DE *CRUSTACEA* DA SUBCLASSE *COPEPODA* CAPTURADAS COM RÊDES DE PLANCTON NA BAÍA DE GUANABARA

Ordem *EUCOPEPODA* Claus, 1875.

Subordem CALANOIDA Wilson 1932.

Família *CALANIDAE*: *Eucalanus saravatae* nova espécie; *Eucalanus crassus* Giesbrecht, 1888 — referida por Giesbrecht, p. 132. *Calanus brevicornis* Lubbock, 1856, referida como existente no Rio de Janeiro pela primeira vez por Giesbrecht 1893, p. 90. *Calanus propinquus* Brady, 1883 (idem Giesbrecht). *Calanus flaviceps* Dana, *Calanus laevis* Dana, 1859 — espécie sòmente encontrada no Rio de Janeiro. *Calanus fonsecai* nova espécie.

Família PARACALANIDAE: *Paracalanus parvus* (Claus) 1863, verificado por nós: Est. III, fig. 5, Est. IV, fig 3, 4, 5, 6.

Família TEMORIDAE: *Temora stylifera* (Dana) 1849, descrita por Dana em material capturado no Rio de Janeiro e depois encontrada em outros locais da Região Atlântico Tropical.

Família ACARTIIDAE: *Acartia fariai* nova espécie.

Subordem HARPACTICOIDA Wilson, 1932.

Família TACHIDIIDAE: *Tachidius hydrobiologicus* nova espécie; *Clytemnestra scutellata* Dana, 1847 — referida no Rio de Janeiro por Giesbrecht.

Subordem CYCLOPOIDA Wilson, 1932.

Família OITHONIDAE: *Oithona nana* Giesbrecht, verificada por nós; *Oithona oswaldocruzi* nova espécie; *Oithona sapucaiae* nova espécie; *Oithona canhanhae* nova espécie.

Família CYCLOPIDAE: *Lanowia prowazeki* novo gênero, nova especie.

Família CORYCAEIDAE: *Corycaeus elongatus* Claus 1863, referida no Rio de Janeiro por Giesbrecht. *Sapphirina ovatolanceolata* Dana, 1853 — descrita em material do Rio de Janeiro e depois encontrada em outros locais da região Atlântico tropical.

Sapphirina versicolor Giesb., referida por Gerstaecker.

Copilia lata Giesbrecht 1891.

Subordem MONSTRILLOIDA Wilson, 1932.

Família MONSTRILLIDAE: *Guanabaraenia jurujubae* novo gênero, nova espécie.

Subordem CALLIGOIDA Wilson, 1932.

Família CALIGIDAE: *Charlesia darwini* novo gênero, nova espécie.

III — DESCRIÇÕES

GENERO EUCALANUS Dana, 1852.

Eucalanos saravatae nova espécie. (Est. III, fig. 4).

Fêmea — Comprimento — 225 micra.

Cabeça arredondada, fusionada com o primeiro segmento do metasoma que é cilindrico e longo. II e III segmentos pouco mais estreitados e cada um do comprimento de 1/10 do I segmento do metasoma.

Urosoma abruptamente estreitado, possui um único segmento, telson e laminas caudais. Telson 3 vêzes mais longo que o segmento do urosoma. Làminas caudais simétricas retangulares com três cerdas lisas e iguais.

Antenas anteriores simétricas, longas alcançando o urosoma, com 8 artículos e só possuindo cerdas lisas. O último artículo apresenta 3 cerdas apicais.

Tipo — n.º 33. Colhido na derrota: Ilha do Saravatá a Ilha do Raimundo, 18 out. 1944.

ESTAMPA 3

Fig. 1 — *Oithona oswaldocruzi* n. sp., vista dorsal da fêmea.

Fig. 2 — *Oithona oswaldocruzi* n. sp., 2.º par de patas.

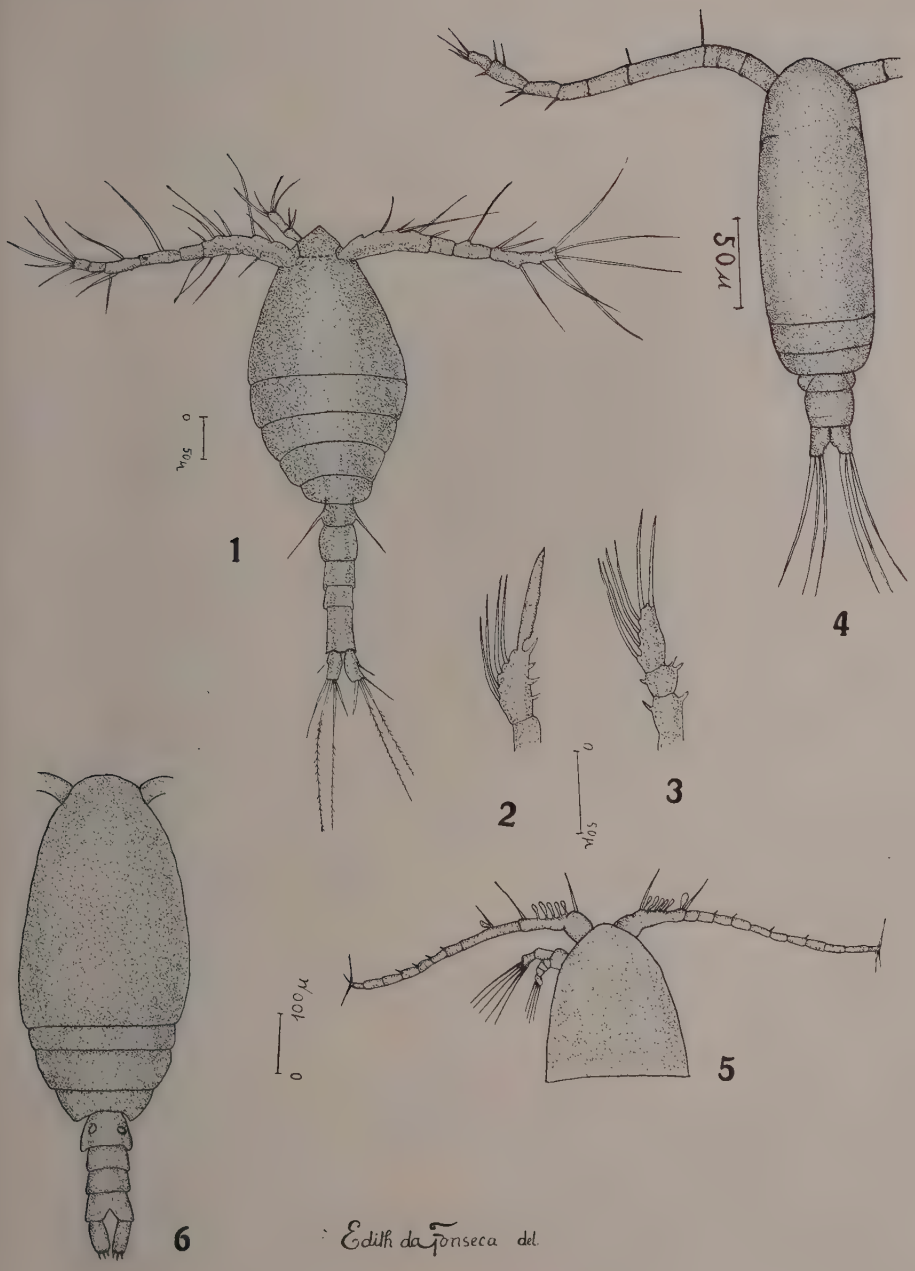
Fig. 3 — *Oithona oswaldocruzi* n. sp., 4.º par de patas.

Fig. 4 — *Eucalanus saravata* n. sp., vista dorsal da fêmea.

Fig. 5 — *Paracalanus parvus* (Claus), vista dorsal do I e II pares de antenas.

Fig. 6 — *Calanus fonsecai* n. sp., vista dorsal da fêmea.

MEM. INST. OSWALDO CRUZ
42 (2), ABRIL 1945



GÊNERO CALANUS Leach, 1819,

Calanus Fonsecai Nova espécie. (*) (Est. III, fig. 6; Est. VII, figs. 1, 2, 3, 4).

Fêmeas — comprimento 750 a 800 micra.

Cabeça arqueada, fusionada com o torax; rosto espiniforme, curvado para a fase ventral (Est. VII, fig. 4) Metasoma de contorno eliptido tanto em vista dorsal como lateral, com 4 segmentos, maior sendo o I que mede 3/4 do comprimento de todo o metasoma. O II segmento corresponde ao 2° par de patas e é o mais estreito. Os II, III, IV segmentos vão se estreitando de tal modo que no conjunto o seu contôrno é semi-elíptico. O IV segmento leva no macho o 4° e 5° pares de patas e na fêmea sòmente o 4° par de patas; Visto pelo dorso sua margem inferior é escavada em U. Urosoma abruptamente estreitado apresentando: 1° segmento maior, dilatado; 2° e 3° segmentos iguais; telson largo, bipartido em V. Laminas caudais retangulares, simétricas, levando três cerdas curtissimas na margem posterior.

1° par de antenas longas, multiarticuladas, com aspecto moniliforme; no macho alguns artículos se fundem (Est. VII fig. 3). Só há cerdas lisas.

2° par de antenas-biramosa, ramo anterior biarticulado, o último artículo com cerdas lisas apicais; ramo posterior com 2 artículos mais grossos com cerdas nas margens posteriores.

1° par de patas: exópodo terminando por uma ponta; endópodo terminando por uma cerda. 2.° par de patas: Endópodo terminando por uma ponta, exópodo terminando por uma cerda maior e outra curta.

3°par de patas: exópodos e endópodos terminando por duas pontas.

4.° par de patas : exópodo e endópodos, cada um termina por uma ponta 5° par: ausente na fêmea. No macho: 5° par de patas (Est. VII, fig. 2) assimétrico, o lado direito maior, multiarticulado, 1 cerda apical: esquerdo biarticulado, 2 cerdas apicais. Tipo — N.° 3. Rêdes lançadas ao mar na Lat. S. 22° 52 Long W. G. 43° 09', derrota passando pela Laje do Barroso, da Barreira, até â Ilha Mãe Maria, 25 SET. 1944.

GÊNERO ACARTIA Dana, 1846.

A maioria das espécies do gênero *Acartia* são pelágicas de alto mar. Na baía de Guanabara, entretanto, assinalamos a existência de uma espécie, capturada quase sempre ao norte da latitude de 22° 52' Sul. O nosso melhor

(*) Dedicamos esta espécie ao Prof. Dr. Olympio da Fonseca Filho, a quem o Instituto Oswaldo Cruz deve a aquisição de enorme parte da bibliografia hidrobiologica.

material foi apanhado no seguinte local: Ponto de partida: 4 amarras ao Norte da Ilha d'água, seguir rota simples de 2 milhas no rumo E. 4 NE. Dedicamos esta espécie ao Prof. Dr. Gomes de Faria, quem neste Instituto, primeiramente, se ocupou com plancton marinho.

Acartia Fariai nova espécie (Est. VI, figs. 1, 2, 8).

Fêmea — comprimento do corpo — 1,3 milímetros.

Metasoma fusiforme estreitado em ambas as extremidades de largura de cêrca de ¼ do seu comprimento; composto de 5 segmentos.

I segmento obtuso na parte anterior, com duas reentrancias proximas a inserção das antenas, mede pouco mais da metade do comprimento do metasoma. Os outros segmentos medem respectivamente: o II cerca de ⅛, o III pouco mais de 1/16, e o IV pouco menos de ⅛ do comprimento do metasova. V segmento terminando em duas pontas.

Urosoma abruptamente estreitado, medindo ¼ do comprimento do metasoma. 1.º segmento do urosoma, inchado; 2.º segmento cilindrico. Telson estreito e não bipartido. Lâminas caudais: simétricas e possuindo sòmente cerdas lisas: 1 grande cerda interna, 1 grande cerda mediana, 1 pequena externa, 1 pequena anterior externa.

Antena anterior (Est. VI, fig. 2) muito longa alcançando o telson, com 17 articulos. Além das cerdas lisas ha espinhos retos: 2 no 1.º artículo; espinhos curvos: 2 no 4.º artículo, 2 no 5.º artículo, 2 no 6.º artículo. Cerdas plumosas: 1 no 4.º artículo, 1 no 14.º e outra no 15.º artículo.

Genitalia da fêmea — 5.º par de patas atrofiado e simétrico: Est. VI, fig 8.

Não encontramos exemplares machos.

Tipo n.º 19 — 4 amarras ao Norte da Ilha d'água, seguir E. 4 NE., 28 SET. 1944.

Material: n.º 18 — Lâmina com 11 exemplares de *Acartia Fariai*, 28 SET. 1944, a ½ braça de profundidade, a quase uma milha W. 4½ SW. da Ponta da Luz.

N.º 15 — Próximo a Ilha d'Água: 22º 48' 18" Lat. S. 43º 09, 55" Long. W. G. a superfície.

N.º 9 — 28 SET. 1944. Próximo à Ilha da Itaoquinha (22º 46' 30" Lat. S. 43º 04, 48" W. G.)

N.º 1 — Rêde de plancton lançada a ½ milha a leste do Parcel das Feiticeiras e recolhidas depois de a 1 milha a oeste de Mocanguê Pequeno.

GÊNERO TACHIDIUS Lilljeborg, 1853.

Tachidius hydrobiologicus nova espécie. (Est. VI, figuras, 3, 4, 5, 6 e 7.

Fêmea — Comprimento — 550 micra.

Corpo deprimido; metasoma mais largo e mais comprido que o urosoma, de contorno aproximadamente retangular quando visto pelo dorso. Cabeça fundida com o primeiro segmento; rostro triangular, largo, de base não defundida por um sulco. I segmento do metasoma maior que os outros. II segmento mais largo que o terceiro. O menor segmento é o último — o IV — que termina por cantos arredondados e obtusos.

Urosoma: 1.º segmento maior, com 2 pontas laterais. 2.º e 3.º segmentos estreitos quasi iguais. Telson bipartido, apresentando 2 lobos posteriores que encobrem parte das lâminas caudais. Lâminas caudais direita e esquerda simétricas, paralelográmicas, cada qual com 2 grandes cerdas: a interna lisa e a externa com espínulos em forma de pente.

Antena anterior de 7 artículos: do 1.º ao 6.º com 1 até 3 cerdas lisas cada um, o 7.º artículo com 5 grandes cerdas lisas.

Antena posterior biarticulada, com cerdas apicais lisas (fig. 7 da Estampa VI).

3.º par de patas (fig. 4) — 1 estilete com 8 dentes, 1 dente liso e reto, outro dente com 5 serrilhas.

4.º par de patas: fig. 6 — 1.º artículo com um espinho, 2.º artículo com 1 espinho e uma cerda lisa; 3.º artículo — 1 estilete multidentado, 1 estilete de 6 dentes, 1 espinho liso e reto, 6 cerdas lisas.

5.º par de patas (fig. 5 — com uma ponta recurvada e o penúltimo artículo circular.

Tipo — n.º 106. 5 DEZ. 1944, no Canal entre Ilha do Pinheiro e Sapucaia.

GÊNERO OITHONA Baird, 1843.

Oithona Oswaldocruzi nova espécie. (Est. III, figs. 1, 2, 3).

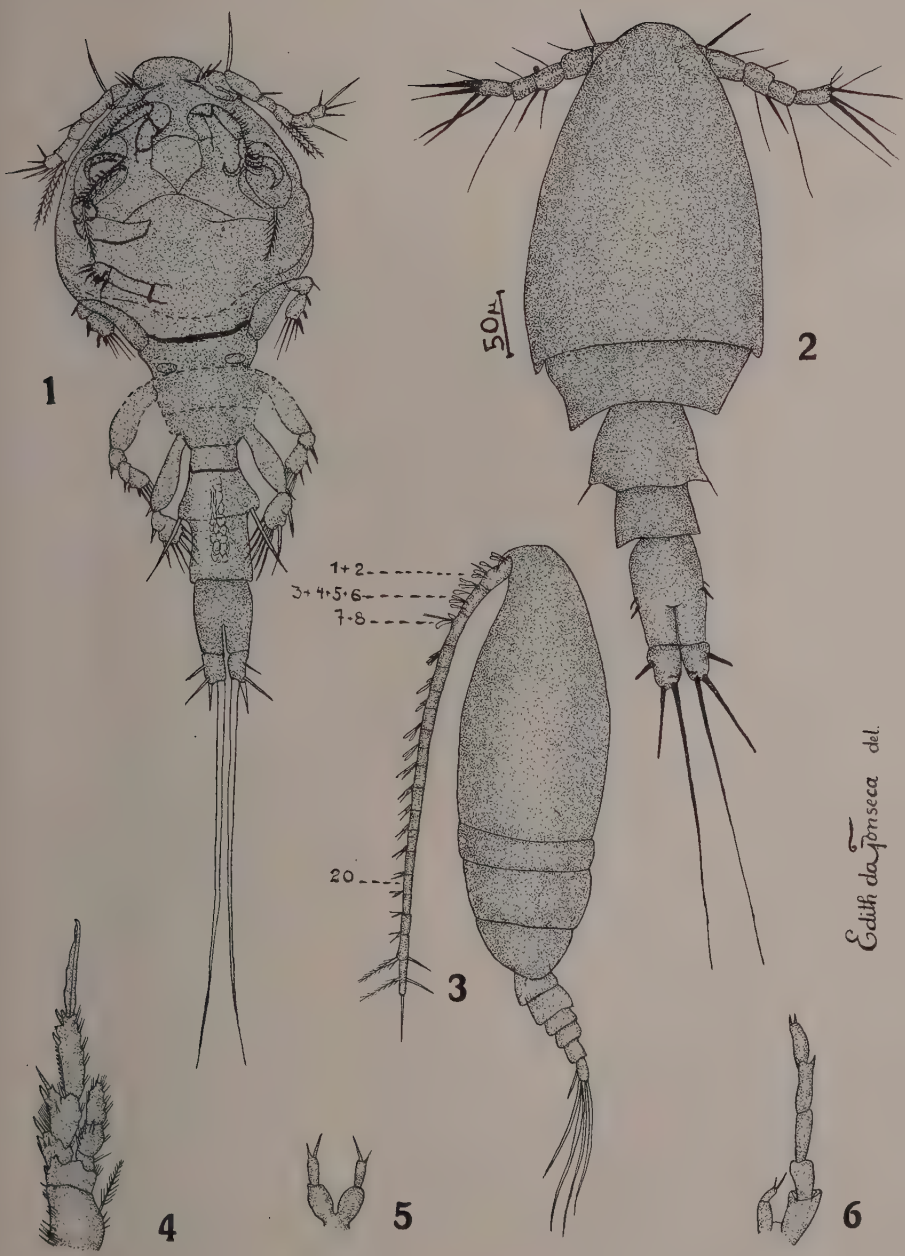
ESTAMPA 4

Fig. 1 — *Charlesia darwini* n. gen., sp.

Fig 2 — *Lanowia prowazeki* n. gen., n. sp., vista dorsal da fêmea.

Figs. 3, 4, 5 e 6 — *Paracalanus parvus* (Claus): vista lateral do macho.

MEM. INST. OSWALDO CRUZ
42 (2), ABRIL 1945



Fêmea: Comprimento do corpo ½ milímetro.

Corpo de aspecto ciclopóide.

Cabeça pentagonal, terminando em ângulo obtuso, fundida com o I segmento do metasoma que é o maior e ocupa metade do metasoma. II, III, IV, e V segmentos se estreitando. V segmento de cantos arredondados, lisos e sem cerdas.

Urosoma: 1.º segmento do urosoma com 1 cerda lisa grande de cada lado, inserida a 45.t; 2.º segmento maior que o primeiro, liso. 3.º e 4.º segmentos do urosoma sub iguais e imbricados. Telson retangular (é o mais comprido segmento do urosoma). Lâmina caudal direita: 1 cerda simples curta interna, duas cerdas plumosas longas medianas, uma cerda simples curta látero-posterior, uma cerda simples curta lateral. Lâmina caudal esquerda: simetrica com a direita.

I par de antenas — com ondulações que aparentam 10 a 11 artículos dos quais vários se fundiram. O comprimento da antena alcança até o IV segmento do metasoma; cerdas tôdas lisas (fig. 1, est. III).

Segundo par de antenas, pequenas, medindo 1/10 do comprimento do corpo; pela face dorsal vê-se dois artículos, sendo que o distal tem 4 cerdas apicais.

Ultimo artículo do 2.º par de patas: fig. 2; 4 cerdas lisas, seta com mais de 20 dentes e 4 espinhos. Quarto par de patas detalhes na fig. 3 est. III.

Tipo — fêmea, n.º 33. (Não encontramos machos).

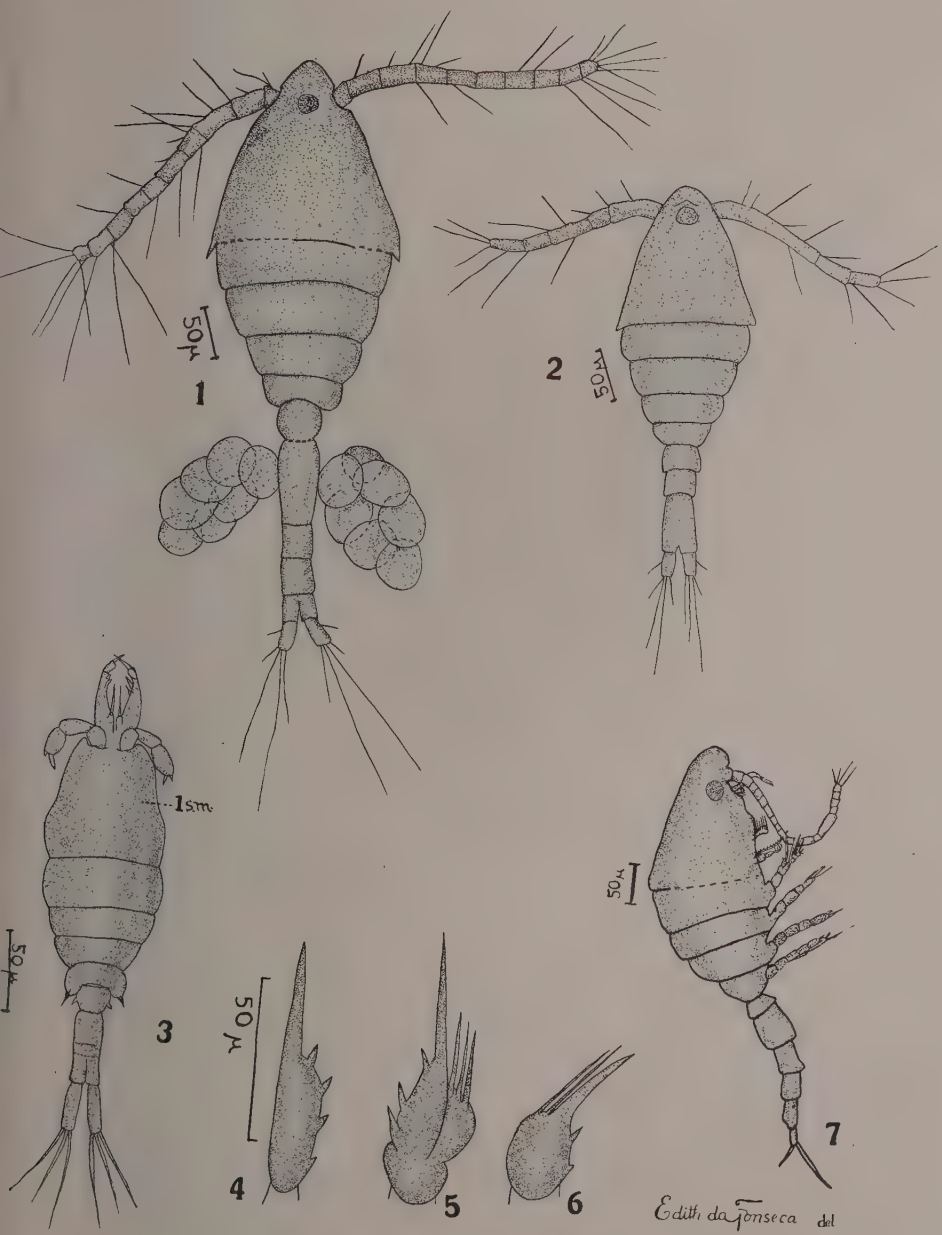
Material n.º 33 — Colhido nas derrotas: Enseada de Inhauma — Ilha Secca — Ponta do Galeão — Ilha de Saravatá, em 18 OUT. 1944. N.º 22: 22º 50' Lat. S. 43º 13' 42" Long. W. Green. cêrca de 10 segundos ao Norte da Ilha do Baiacú, 27 out. 1944. N.º 23: a ½ milha ao NE. 3/4 N. da ponta norte da Ilha do Catalão, 27 OUT. 1944. N.º 28: vindo da Ilha

---

ESTAMPA 5

Fig. 1 — *Oithona sapucaiae* n. sp., vista dorsal da fêmea.
Fig. 2 — *Oithona canhanhae* n. sp., vista dorsal da fêmea.
Fig. 3 — *Guanabaraenia jurujubae* n. gen., n. sp., vista dorsal da fêmea.
Fig. 4 — *Guanabaraenia jurujubae* — 2.º par de patas.
Fig. 5 — *Guanabaraenia jurujubae* — 3.º par de patas.
Fig. 6 — *Guanabaraenia jurujubae* — 4.º par de patas.
Fig. 7 — *Oithona sapucaiae* n. sp., vista lateral da fêmea.

MEM. INST. OSWALDO CRUZ
42 (2), ABRIL 1945



do Pinheiro para Manguinhos: 22♀ 52' Lat. S. 43° 14' 18" Long. W. Greenw.

Oithona sapucaiae nova espécie. (Est. V, figs. 1, 7).

Fêmea — Comprimento: 0,5 a 0,6 de milímetro.

Corpo de aspecto ciclopóide; cabeça pentagonal, parte anterior obtusa, fusionada no I segmento do metasoma; metasoma visto pelo dorso losangular, sendo mais largo no I segmento ao nível de duas pequenas saliências onde se vê o sulco (nem sempre completo) que o separa do II segmento. O I segmento mede metade do comprimento do metasoma. Os outros segmentos vão se estreitando e medem de comprimento cada um cêrca de 1/8 do comprimento do metasoma. O V segmento é riniforme e de contôrno liso.

Urosoma; estreito e cilíndrico, do comprimento de cêrca de 3/4 e de largura de pouco menos de 1/8 do comprimento do metasoma. 1.° segmento do urosoma esférico; 2.° segmento alongado e apresentando de um e de outro lado duas bôlsas ovígeras, cada uma com 7 ovos. Ovos elípticos, lisos, medindo 50 por 40 micra. 3.° e 4.° segmentos vistos pelo dorso quadrados e iguais. Telson curto bipartido. Lâminas caudais retangulares, a do lado direito tem 5 cerdas lisas, dispostas do seguinte modo: 1 pequena interna, 2 grandes medianas, 1 pequena externa posterior, 1 pequena externa anterior. Lâmina caudal esquerda: simétrica com a direita.

1.° par de antenas alcançando até ao IV segmento do metasoma e de cerdas tôdas lisas.

1.° par de patas: exópodo biarticulado, endópodo uniarticulado.

2.° par de patas: Exópodo triarticulado, endópodo biarticulado.

3.° e 4.♀ pares de patas: Exópodos triarticulados, endópodos biarticulados. 5.° par de patas: ausente.

Macho: 1.° par de patas: (fig. 3, est. II) exópodo biarticulado, 1.° artículo — (ex. 1) com 1 grande cerda lisa (G. c.). 2.° artículo com 5 grandes cerdas lisas (G. c. 1, 2, 3, 4, 5.) um espinho apical (E. a.) e na margem externa 3 pequenas cerdas lisas (c. 1.). Endópodo uniarticulado, com 2 cerdas pequenas lisas laterais, 3 grandes cerdas apicais.

2.° par de patas (fig. I, est. II) com exópodo triarticulado, 1.° artículo com um espinho lateral, 2.° artículo com 1 espinho lateral e uma grande cerda lisa. 3.♀ artículo: 5 grandes cerdas na margem interna, um estilete apical com dentes serrilhados, 2 espinhas sub-apicais lisas e pequenas. Endópodo biarticulado, 1.° artículo liso, 2.° artículo com 5 grandes cerdas lisas.

3.º e 4.º pares de patas: exópodos triarticulados, endópodos biarticulados.

Genitalia do macho: V par de patas (fig. 2 est. II) lado direito menor que o esquerdo, último artículo com 1 espinho pequeno, lateral, continuando com a margem externa, 2 espinhos pouco maiores na margem inferior. Lado esquerdo maior e mais grosso que o lado direito, com 4 artículos, o último recurvo, com uma cerda apical e uma cerda na margem interna. (Só possuímos um exemplar macho: n.º 136).

Tipo: n.º 33 (mesma lâmina de *O. Oswaldocruzi*)

MATERIAL: N.º 34 — Enseada de Inhaúma, próximo à Ilha da Sapucaia, 3 OUT. 1944. N.º 50 até 94 — Rêdes rebocadas na rota: largando a praia sul do Ilha do Pinheiro e navegando 2/3 de milha no rumo SSW. Esta apareceu muitas vêzes neste material que foi capturado diàriamente pelo pescador Sr. José Porcino.

CICLO HIDROBIOLÓGICO: Êste material foi capturado desde outubro até o comêço de março de 1945, ocasião em que as águas ficaram avermelhadas durante algumas horas (poucos dias) com abundância de protozoários no plancton. Em seguida a êste fenômeno hidrobiológico os exemplares de *Oithona sapucaia* tornaram-se escassos.

Oithona canhanhae nova espécie. (Est. V, fig. 2).

Só encontramos exemplares fêmeas:

Esta espécie se distingue da *Oithona sapucaia* por ser de porte menor, 360 micra de comprimento, e pela sua cabeça arqueada, pelo seu urosoma que apresenta dois segmentos; telson e laminais caudais.

As antenas não apresentam 10 artículos mas muitos se fundem, contando-se 5 artículos na do lado esquerdo e 3 artículos na do lado direito. Disposição das cerdas nas antenas e nas lâminas caudais, a mesma que em *O. sapucaia*.

MATERIAL — Capturado da Pedra do Canhanha até a Ilha do Governador, 13 DEZ. 1944. Tipo n.º 73.

LANOWIA novo gênero (Est. IV, fig. 2, Est. VII, fig. 5).

Metasoma bisegmentado, I segmento de contôrno semi elíptico, a margem inferior é lisa; relação entre largura máxima e comprimento do I segmento é 4/3 nos exemplares mais arrendondados (Est. IV, fig. 2) mas há exemplares mais estreitados: Est. VII, fig. 5. II segmento do metasoma em forma de tronco de cone, mais largo na margem anterior.

Urosoma mais estreito que o metasoma, com 2 segmentos, telson e lâminas caudais.

1.° segmento do urosoma cônico, mais largo na margem posterior e com duas cerdas lisas nascendo nos ângulos póstero externos.

2.° segmento cilíndrico. O télson é a parte mais longa do urosoma, bipartido até quase ao meio, com duas cerdas curtíssimas laterais. Lâminas caudais semi-ovóides, a da direita apresenta as cerdas lisas: 1 grande interna, 1 menor externa posterior, 1 pequena látero anterior.

Antena anterior: curta alcançando o meio do I segmento do metasoma, com 5 artículos.

Espécie tipo: *Lanowia prowazeki* n. sp.

Lanowia Prowazeki nova espécie.

Fêmea — Comprimento ½ a 0,55 de milímetro; I par de antenas só possui cerdas lisas, sendo no último artículo 3 maiores apicais, além de outras duas menores. Côres, Estampa VII: Manchas purpúreas: 1 ocular, 1 no télson.

Mancha castanha: 1 no I segmento do metasoma, e uma do II segmento do metasoma ao 1.° segmento do urosoma.

Mancha amarelo-ouro: ao lado direito da mancha castanha do I segmento do metasoma.

Nas lâminas caudais: Manchas côr de laranja.

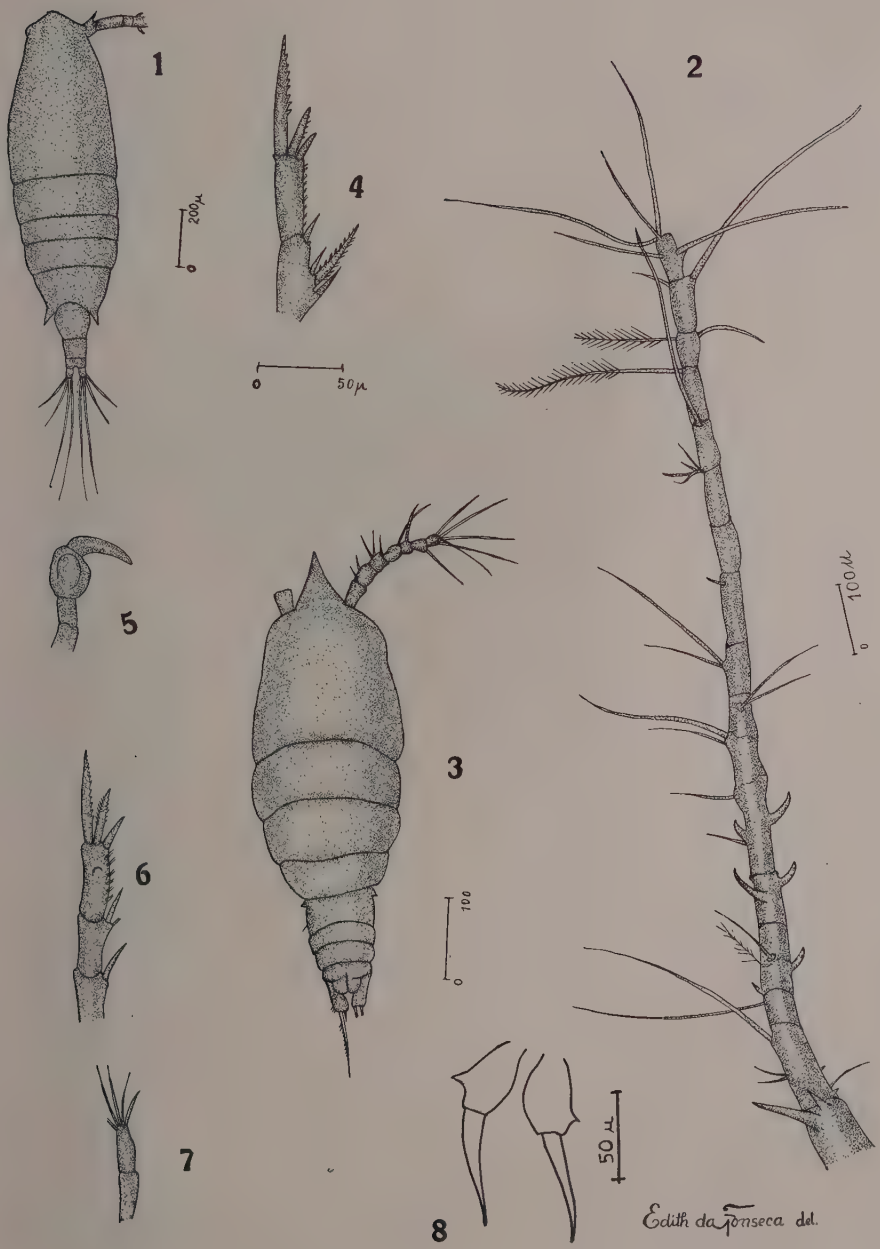
MATERIAL — Tipo n.° 33. Colhido na derrota Ilha do Saravatá à Ilha do Raimundo, 18 OUT. 1944.

N.° 128 — Canal entre Ilha do Pinheiro e continente, 31 JAN. 1945.

ESTAMPA 6

Fig. 1 — *Acartia fariai* n. sp., vista dorsal da fêmea.
Fig. 2 — *Acartia fariai* n. sp., antena anterior.
Fig. 3 — *Tachidius hydrobiologicus* n. sp., vista dorsal da fêmea.
Fig. 4 — *Tachidius hydrobiologicus* — 3.° par de patas
Fig. 5 — *Tachidius hydrobiologicus* — 5.° par de patas.
Fig. 6 — *Tachidius hydrobiologicus* — 4.° par de patas.
Fig. 7 — *Tachidius hydrobiologicus* — 2.° par de antenas.
Fig. 8 — *Acartia fariai* n. sp., fêmea, 5.° par de patas.

MEM. INST. OSWALDO CRUZ
42 (2), ABRIL 1945



Dedicamos êste gênero e esta espécie ao Prof. Stanilas Prowazek von Lanow, o sábio protozoologista iniciador das pesquisas sôbre plancton no Instituto Oswaldo Cruz. (Sistemàticamente pertence à família *Cyclopidae*).

GUANABARAENIA novo gênero. (Est. V, fig. 3).

Descrevemos um novo gênero *Guanabaraenia* que localizamos sistemàticamente e provisòriamente na família *Monstrillidae;* a posição sistemática definitiva dêste novo gênero será conseguida após a captura e o estudo de exemplares machos e de maior número de exemplares fêmeas.

Diagnose:

Fêmea: Corpo composto de duas partes: o metasoma fusiforme e o urosoma estreitado e alongado. A cabeça sem olhos se confunde com a porção anterior do tórax e constitui o primeiro segmento do metasoma (1. s. m. — fig. 3, est. V) atrás do qual se acham quatro anéis, cuja largura diminui progressivamente; êstes anéis são respectivamente os II, III, IV e V segmentos do metasoma. O I segmento é o maior que os outros e ocupa metade do metasoma. O V segmento é riniforme e possui uma pequena ponta de cada lado.

1.º par de antenas: estiliformes, de pontas voltadas uma para a outra; artículo basal — longo, com uma cerda lisa reta nascendo num pequeno lôbo basal interno, e a parte superior da margem interna apresenta duas pequenas cerdas; segundo artículo antenal-curto, com uma cerda apical.

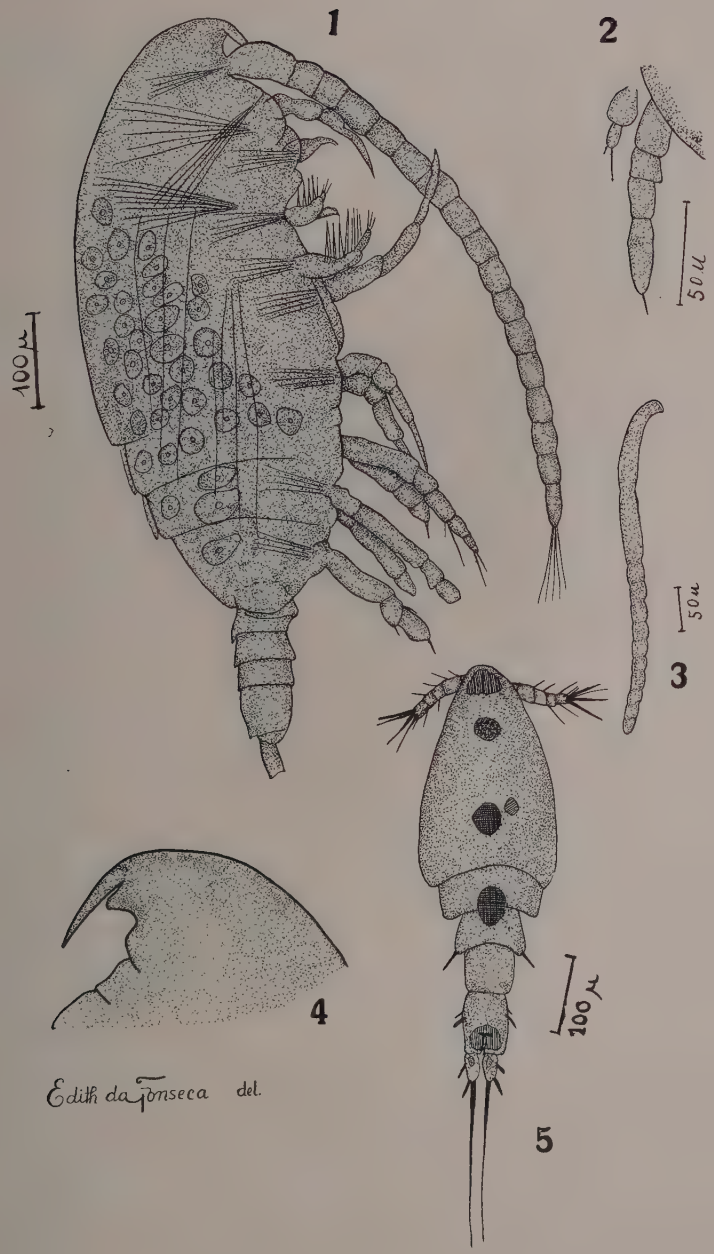
2.º par de antenas: uniramosa, triarticulada; artículo basal e artículo médio quase iguais; artículo terminal elíptico com duas pontas apicais, sendo a ponta externa a maior.

Urosoma abruptamente estreitado (não contando as cerdas mede 0,6 do comprimento do metasoma). Possui três artículos, télson e lâminas caudais. Cada lâmina caudal possui 3 cerdas lisas.

ESTAMPA 7

Fig. 1 — *Calanus fonsecai* n. sp., fêmea, vista lateral.
Fig. 2 — *Calanus fonsecai* n. sp., 5.º par de patas do macho.
Fig. 3 — *Calanus fonsecai* n. sp., Antena anterior do macho.
Fig. 4 — *Calanus fonsecai* n. sp., vista lateral do rostro da fêmea.
Fig. 5 — *Lanowia prowazeki* n. gen., n. sp., exemplar n.º 126, mais estreitado e mostrando as manchas.

MEM. INST. OSWALDO CRUZ
42 (2), ABRIL 1945



Única espécie:

Guanabaraenia jurujubae nova espécie. (Est. V, fig. 3, 4, 5, 6.).

Fêmea — comprimento: 0,3 de milímetro. Caracteres do gênero criado para êste exemplar fêmea e mais o seguinte:

Último artículo do segundo par de patas com uma seta apical e quatro espinhos laterais (fig. 4, est. V).

Último artículo do terceiro par de patas (fig. 5, est. V) com uma seta apical, 3 espinhas laterais, expansão basal com 3 cerdas apicais retas.

No quarto par de patas (fig. 6) com uma seta recurva 2 cerdas simples e 2 espinhas.

Quinto par de patas — ausente.

MATERIAL — Tipo: lâmina 122. Rêdes de plancton lançadas ao mar 22 segundos ao sul da ponta sul da Ilha da Boa Viagem e rebocadas na direção SE. 4 E. numa derrota simples de 1 ½ milha. Manhã chuvosa de 2 FEV. 1945.

Neste material encontramos também: *Oithonina nana* e *Paracalanus parvus*.

CHARLESIA novo gênero. (Est. 4, fig. 1).

Propomos a designação genérica *Charlesia* para um microcrustáceo com relações morfológicas muito próximas aos gêneros da família *Caligidae*, e proximo ao *Bomolochus* Kroyer. Este gênero foi criado em homenagem a Charles Darwin pela sua obra em sistemática de crustaceos e para um material apanhado no dia 24 de janeiro de 1945 na ocasião em que as águas do mar estavam de côr avermelhada.

Metasoma arredondado apresentando uma articulação abaixo da qual seguem segmentos anelados cada qual menor. I segmento do metasoma circular, com excepção da margem posterior ondeada e escutiforme; apresenta uma lâmina frontal cujas extremidades laterais são em forma de lobos e cobrem a inserção das antenas.

Dois olhos pequenos, pedunculados, ao nível do 1.º artículo antenal. A outra parte do metasoma é anelada, formada pelos ultimos segmentos torácicos. Urosoma com 2 segmentos, télson e lâminas caudais. E' mais curto que o metasoma e muito mais estreito (sua largura é ¼ da largura máxima do metasoma).

1.t segmento do urosoma cônico, mais largo na margem posterior, com duas cerdas lisas, inseridas nos ângulos póstero externos.

2.º segmento liso, mais longo que os precedentes.

Télson liso bipartido. 4 pares de patas, a última se insere no penúltimo segmento do tórax.

Espécie tipo: *Charlesia darwini* n. sp.

Charlesia Darwini nova espécie.

Fêmea: I par de antenas: 1.º artículo — 1 cerda; 2.º artículo — 1 cerda; 3.º artículo — 2 cerdas plumosas; 4.º artículo — 1 cerda lisa; 5.º artículo — 4 cerdas lisas sub-apicais. Último artículo do I par de patas — 3 espinhos laterais, 4 cerdas lisas apicais. III par de patas — último artículo: 2 espinhas laterais, 1 cerdas apical plumosa, 4 cerdas lisas apicais.

Lâmina caudal direita: retangular, sòmente possui cerdas lisas: 1 interna grande, 2 laterais posteriores pequenas, 1 lateral anterior pequena.

No metasoma são difíceis de interpretar os seguintes apêndices: 1 apêndice de 3 artículos lisos, 1 artículo com cerdas curtas e 1 com cerdas e um gancho. Outro apêndice: com 3 artículos, possuindo no 3.º artículo 1 gancho e uma cerda plumosa. Outro apêndice: triarticulado.

Tipo — N.º 118. Rêdes de plancton lançadas ao mar junto à Laje do Corcunda rebocadas na direção E. 4 ½ NE., até chegar próximo à Laje do Pão, 24 JAN. 1945.

BIBLIOGRAFIA (*)

Brady, G. S.

1883. Report on the Copepoda. Rep. Voy "Challenger". Zool., 8, 142 pg., 55 pls.

Calman, W. T.

1909. *Crustacea*. Part. VII, 3.º fasc. do "A Treatise on Zoology" edited by Sir Ray Lankester. London.

Dana, J. D.

1855. U. S. Exploring expedition durin the years 1839 1842 under the Command of C. Wilkes. U. S. N. 1610 ps., 96 pls.

Faria, J. G. & A. M. Cunha

1917. Estudos sôbre o Microplancton da Bahia do Rio de Janeiro. Mem. Inst. Osw. Cruz, 9, (1). 68-92.

Francotte

1912. Appareil pour la preparation et le triage du plankton. Bull. Inst. Ocean. Manaco, 222.

(*) A principal bibliografia referida.

GERSTAECKER, A.

1866. *Crustacea*. Das Tierreich, 5. (1), Spaltfüsler — 590-806.

GIESBRECHT, W.

1892. Pelagischen Copepoden. Fauna u. Flora des Golfes von Neapel. Monograf. XXV.

MILNE EDWARDS, H.

1834. Histoire Naturelle des Crustacés. Paris 3 vols. atlas de 42 pls.

SARS, G. O.

1901-03. An account of the *Crustacea* of Norway IV, V — *Copepoda Calanoida* e *Harpacticoida*.

STEUER, A.

1937. Die Verbreitungen der Copepoden Gattungen im Süd Atlantischen Ozean. Wiss. Erg. Deut. Atlan. Exp. "Meteor" 12.

WILSON, C. B.

1932. The Copepods of the Woods Hole Region. U.S. Bull. Nat. Museum., 158, 623 ps., 41 pls.

Ensaios terapêuticos com penicilina

IV — Bouba — (Framboesia, pian, yaws) (*)

Tratamento das ulcerações gomosas, periostites, osteites áreas de rarefação óssea e gangoza (*Rhinopharyngitis mutilans*)

(Com 6 figuras, 22 estampas e 1 quadro)

por

F. Nery Guimarães

No Brasil-Médico (3) já demos uma nota prévia dêste trabalho, que constitue os primeiros resultados do emprego de penicilina no tratamento de lesões boubáticas terciárias. Os doentes provieram de um foco existente em Rio Bonito (Estado do Rio de Janeiro), em zona restrita onde a população predominante é negra. As lesões tratadas foram: ulcerações gomosas, periostites, osteites com áreas de rarefação óssea e rinofaringite mutilante. Anteriormente, já foi verificada a ação da penicilina, no tratamento das lesões primo secundárias da framboesia tropica (1, 2).

As experiências compreendem 6 casos, os quais foram observados no Hospital Evandro Chagas, onde ainda constinuarão internados por mais 3 meses, para observação de possiveis recidivas e para testes sorológicos. No resto do ano, serão inspecionados pelo menos mensalmente no Pôsto de Estudos sôbre a Bouba que o Instituto Oswaldo Cruz mantém no foco da moléstia acima referido.

As injeções foram aplicadas intramuscularmente, de preferência na região glutea. Contrôles imunológicos e radiográficos acompanharam todo o curso do tratamento. As observações são as seguintes :

(A) *Caso com ulcerações gomosas* (sem lesões ósseas)

Duração do tratamento : 75 dias (com 10 de intervalo).

Dose de Penicilina por injeção : 200 u. O. de 4/4 horas.

Dose total de penicilina : 76.000 u. O.

Caso 21, Carmino, 5 anos, preto, masculino, procedente de Esperança (municipio de Rio Bonito, E. do Rio). Lesão boubática inicial datando de 2 anos na perna direita.

* Recebido para publicação a 26 de março de 1945.

Três meses depois teve erupção secundária ligeira, com localização restrita aos membros inferiores. Tomou "Acetilarsan" no Pôsto de Saúde (12 injeções irregulares e muito espaçadas segundo informações do Guarda) e as lesões desapareceram. Há 2 meses apareceram "feridas" na perna direita e nas costas. Ao ser hospitalizado, apresentava: grande úlcera no bordo interno do joelho direito e outras menores na perna e coxa; a pele correspondente a estas lesões é esfoliativa, de aspecto pergaminhoso; nas costas, eram vistas também ulcerações, pequenas. Reação de Wassermann positiva. Pesquisa de treponemas negativa. Aos raios X, não foram encontradas lesões ósseas. Iniciado o tratamento com penicilina em 1-9-44 na dose de 200 u. O. de 4/4 horas. Deixou de tomar 10 dias, reiniciando em 24-10-44 e terminando em 14-11-44. Logo depois de tratado foi retirado do hospital por solicitação de sua genitora. Quatro meses depois foi visto no fóco e continuava bem.

(B) *Caso com periostite* (sem ulcerações gomosas)

Duração do tratamento: 20 dias.

Dose de penicilina por injeção: 800 u. O. às 6, 12 e 18 horas.

Dose total de penicilina: 48.000 u. O.

Caso 22, Enedina Rosa, 10 anos, branca, feminina, nascida de Palmital de Saquarema, de onde saiu pela primeira vez. Um seu irmão está internado neste hospital com bouba e outra deixou o hospital a pouco tempo, depois de tratada com penicilina.
Bouba-mãe há mais ou menos 4 anos na face externa do antebraço direito onde se vê uma cicatriz de 2.5 x 2.0 cms. de diametro. Em seguida, passados mais ou menos 2 meses, teve erupção secundária ligeira, limitada aos membros inferiores e no sulco intergluteo. Não teve "cravos". Levou cêrca de um ano sem nenhuma manifestação clínica, afora cefaléia irregular. Depois a perna começou a encurvar. Presentemente apresenta as tíbias recurvadas em arco ("boomerang leg"), sendo a pele descamativa nos pontos de maior curvatura, principalmente à esquerda. Queixa-se de cefaléia e dores nos ossos longos (principalmente à noite e exarcebadas pela pressão). Ganglios inguinais palpaveis. Pelo exame aos raios X, constatou-se, além de curvamento dos tibias, espessamento do periosteo, na parte superior dos mesmos ossos e no peroneo esquerdo e na parte inferior do peroneo direito. Reação de Wassermann: fortemente positiva. Iniciou-se o tratamento com penicilina em 20-2-45 e o mesmo foi parado em 12-3-45. Clinicamente curada. R. W. depois do tratamento: negativa. As raios X ainda há espessamento periosteo, e os tíbias ainda continuam recurvados.

(C) *Caso com ulcerações gomosas e periostite*

Duração do tratamento: 81 dias (inclusive 13 de intervalo).

Dose total de penicilina: 199.200 u. O.

Observação: Caso 23, Alexandrino, 16 anos, branco, masculino, irmão do observado do caso 28, procedente de Palmital, município de Saquarema (E. do Rio), onde nasceu e de onde saiu pela primeira vez. Bouba mãe aos 10 anos mais ou menos, localizada no joelho esquerdo. Logo em seguida, teve erupção secundária discreta (3 ou 4 lesões podais), as quais desapareceram com menos de um ano. Dois anos depois aproximadamente, no ponto da bouba inicial, rompeu uma "ferida" (lesão gomosa), assim como

no terço inferior da perna esquerda. Tais "feridas" cresceram muito. (São vistas as cicatrizes das mesmas com aspecto de cicatriz de queimadura). Sararam no espaço de um ano e meio. Em agôsto de 1943 foi fotografado no foco e ainda apresentava

Figura 1

Caso 22, Enedina. "Boomerang leg". Aos raios X, periostite dos tíbias e peroneos. Notar o aspecto sefoliativo da pele no ponto de maior curvamento da perna. Cefaléa e ostealgias com exacerbação noturna. R. Wa.: fortemente postiva antes e negativa depois do trat. com penicilina (48.000 u.O. em 20 dias). Os membros não perderam o seu encurvamento. Vide estampa 2.

Figura 2.

Caso 23, Alexandrino. Foto tomado em agôsto de 1943, no foco da moléstia em Palmital, município de Saquarema (E. do Rio). Ulcerações gomosas da perna, ao lado de cicatrizes de lesões semelhantes. Vide estampa 2.

ulcerações na perna esquerda (figura 2). Outras "feridas" apareceram, todas quase ao mesmo tempo no espaço de um ano e perduraram até o presente. Ao ser hospitalizado, apresentava: lesões escamosas, úlcero-crostosas, deixando sair serosidade amarelo-ambar no antebraço esquerdo, no antebraço direito, na zona poplitéa esquerda (em continuação com cicatriz de lesão antiga); lesão recente, papulo-eritemato-escamosa na coxa esquerda (com aspecto de "empigem"); extensa lesão úlcero-crostosa, contendo áreas cicatrizadas, queloidianas, com aspecto de cicatrizes de queimadura, localizada no cotovêlo e avançando para o antebraço; duas lesões aí contidas, são fistulosas e secretam serosidade purulenta; tíbias "em sabre" ("boomerang leg") R.

W.: fortemente positiva. Pesquisa de treponemas negativa (método de Fontana-Tribondaux). Aos raios X: periostite da metade superior dos tíbias e da parte inferior dos perôneos. Tratamento: penicilina iniciada em 30-11-44 na dose de 400 u. O. três vezes ao dia (6, 12 e 18 horas), a qual foi aumentada para 800 e depois para 1.600 posto que os raios X mostravam poucas melhoras das lesões ósseas. Eis o resumo do tratamento:

Datas	Dose por 24 horas	Intervalo	Total (parcial)
De 30-11 a 30-12-44	1.200 u. 0	—	36.000 u. 0.
De 31-12-44 a 6- 2-45	2.400 u. 0	—	91.200 u. 0.
De 7- 2 a 19- 2-45	—	13 dias	
De 20- 2 a 7- 3-45	4.800 u. 0	—	72.000 u. 0.

Sorologia no quadro I. Depois do tratamento, os raios X ainda mostram além de encurvamento dos tíbias, espessamento da parte superior dêstes ossos e da parte inferior dos perôneos. As lesões cutâneas, cicatrizaram com um mês de tratamento.

(D) *Caso com ulcerações gomosas, periostites e osteites.*

Duração do tratamento: 7 meses e 18 dias (com 36 de intervalo).

Dose total de penicilina: 558.800 u. 0.

Observação: Caso 24, Nildo, 9 anos, branco, masculino, procedente de Mineiro, município de Araruama, (nos limites de Rio Bonito), no E. do Rio. Segundo as informações paternas teve lesão inicial de bouba aos 3 anos na perna esquerda, pouco tempo depois entrando em secundarismo, cuja erupção foi muito discreta, limitando-se aos membros inferiores. A cicatriz da bouba-mãe, é vista na face externa do joelho esquerdo. Esta lesão teria custado a sarar (mais de ano), perdurando mesmo algum tempo depois das lesões secundárias. Aos 5 anos de idade, começaram a aparecer "as feridas", que se alastraram nos membros e no rosto. (Segundo as informações "as feridas" iam sarando e abrindo adiante"). No Posto Sanitário de Esperança, tomou mais de 20 injeções de Acetilarsan e 2 caixas de Tarvan, além de outros remédios que não souberam referir. Periodicamente era acometido de acessos paludicos.

Ao exame, por ocasião do internamento, foi referido o seguinte: cicatrizes típicas de gomas boubáticas [(com aspecto de "cicatrizes de queimaduras", ou melhor de "cutícula de cebola", (J. Lobo)] no rosto e membros. Toda a face externa da coxa esquerda é tomada, estando esta perna fletida, em conseqüência de retração cicatricial. Do mesmo modo, o grande e o pequeno artelho do pé esquerdo. Junto às zonas cicatrizadas, são vistas ulcerações na mão e antebraço esquerdos. Várias outras, inclusive uma enorme abrangendo quase toda a face externa do membro, são vistas na perna esquerda. Na mão direita, onde as cicatrizes de lesões passadas são mais características, os dedos médio e anular são fletidos, sendo anquilosadas as circulações entre as 1.ª e 2.ª falanges. Há cêrca de 2 anos o paciente não se levanta, sendo a sua atitude permanente a que mostra a fotografia: coxa fletida sôbre o tronco e perna fletida sôbre a coxa. O cotovelo esquerdo apresenta anquilose parcial.

A pesquisa de treponemas foi negativa. A reação de Wasserman fortemente positiva no sangue e negativa no líquido cefalo-raquidiano. Electrocardiograma: taqui-

cardia sinusal. Aos Raios X : pulmões e coração normais; geralmente em relação com as lesões cutâneas, foi encontrado periostite do perôneo esquerdo, do radio esquerdo, do 1.° metatarsiano direito e do 1.°, 4.° e 5.° esquerdos, no 1.° metacarpiano e nas falanges do 1.°, 3.° e 4.° dedos da mão esquerda; osteite do radio esquerdo; anquilose das articulações da 1.ª e 2.ª falanges dos 3.° e 4.° dedos da mão direita.

Após 2 meses de hospitalização, foi iniciado o tratamento com penicilina em injeções de 4/4 horas. As doses do medicamento, os períodos de intervalo e o tempo de tratamento são resumidos do modo seguinte :

Datas	Dose por 24 horas	Intervalo	Total (parcial)
De 20- 7-44 a 20-10-44	1.200 u. 0.	—	109.200 u. 0.
De 21-10-44 a 30-10-44	—	10 dias	—
De 31-10-44 a 26-11-44	2.400 u. 0.	—	64.800 u. 0.
De 27-11-44 a 20-12-44	3.600 u. 0.	—	82.400 u. 0.
De 21-12-44 a 30-12-44	—	10 dias	—
De 31-12-44 a 11- 2-45	4.800 u. 0.	—	206.400 u. 0.
De 12- 2-45 a 28- 2-45	—	16 dias	—
De 1- 3-45 a 10- 3-45	9.600 u. 0.	—	96.000 u. 0.

Nos primeiros 3 meses de tratamento todas as lesões cutâneas estavam cicatrizadas e com exercícios, a perna entrou em extensão progressiva, passando o doente a caminhar. Mas, feito o contrôle radiográfico das lesões ósseas, verificou-se que haviam melhorado pouco. Daí terem sido aumentados progressivamente as doses de penicilina. Pelas radiografias periódicas, pode-se acompanhar as melhoras e a cura das lesões ósseas, cuja marcha não foi apressada pela ministração de cálcio.

(E) *Caso com ulcerações gomosas, periostite, osteite e áreas de rarefação óssea*

Duração do tratamento : 8 meses e 22 dias (com 70 de intervalo).

Dose total de penicilina : 586.800 u. 0.

Observação : Caso 25, Andrelina, preta, feminina, 26 anos, residente em Palmital, Município de Saquarema — E. do Rio, onde nasceu. Pais vivos e 8 irmãos todos vivos. Segundo informa, todos tiveram bouba, alguns apresentando sequelas da doença. Para fora do local onde mora, saiu uma vez para Niterói, onde passou 1 mês. Tem 1 filho de 3 anos.

Nega abôrto, assim como qualquer passado venéreo. Teve lesão primária aos 11 anos, no dorso do pé direito (onde se vê uma grande cicatriz) e pouco tempo depois, teve a doença em todo corpo, tudo tendo sarado mais ou menos 1 ano depois. Decorrido 2 anos, surgiram "feridas" na coxa e perna esquerda, que só sararam depois de mais ou menos 6 anos. Passou então uns 3 anos "bôa" quando apareceu uma ferida no cotovelo direito, que aos poucos foi aumentando. Em seguida, feridas semelhantes surgiram no cotovelo esquerdo, nos ombros e parte antero-superior do torax. Na perna esquerda, rebentaram outra vez as feridas, uma delas sendo funda e grande, deixando por fim sair um "pedacinho de osso", e que também aconteceu com uma das feridas do braço direito. Quando teve as lesões primo-secundária, só tomou remédios casei-

ros. Nos primeiros acidentes terciários, usou vários "elixires" e no Posto Médico do Município, tomou várias injeções de mercurio, e 2 caixas de "Iodobisman". Ao *ser hospitalizada,* apresentava o seguinte: ulcera funda fistulosa no 1/3 inferior da perna esquerda, cujo tíbia tem o aspecto "em sabre"; a partir da metade inferior do braço direito e atingindo quase totalmente o antebraço pela face posterior, observa-se extensa área ulcerada, no meio da qual são vistas zonas cicatrizadas e retraidas (com aspecto de cicatrizes de queimaduras) e lesões fistulosas, uma delas muito profunda; a articulação comprometida está anquilosada; lesão semelhante é vista no cotovelo esquerdo, assim como nos ombros e parte antero-superior do torax; todas essas lesões são recobertas por secreção purulenta e exalam um odor fétido. No hospital, antes do tratamento, foram expelidas esquilulas das lesões fistulosas da perna esquerda e braço direito. R. de W.: fortemente positiva no sangue e negativa no liquido cefalo-raquidiano. Pesquisa de treponemas negativa. Aos Raios X foi constatado: pulmões e coração normais; anquilose da articulação do cotovelo direito; osteite, periostite e áreas de rarefação no rádio e cúbito direitos e no tíbia esquerdo; periostite no perôneo esquerdo. Após 2 meses de hospitalização foi iniciado o tratamento com penicilina em injeções de 4/4 horas. As doses, os períodos de intervalos, o tempo de tratamento, são resumidos da seguinte maneira:

Datas	Dose por 24 horas	Intervalo	Total (parcial)
De 20- 7-44 a 20-10-44	1.200 u. 0.	—	109.200 u. 0.
De 21-10-44 a 30-10-44	—	10 dias	—
De 31-10-44 a 26-11-44	2.400 u. 0.	—	64.800 u. 0.
De 27-11-44 a 20-12-44	4.800 u. 0.	—	101.400 u. 0.
De 21-12-44 a 30-12-44	—	10 dias	—
De 31-12-44 a 11- 2-45	4.800 u. 0.	—	206.400 u. 0.
De 12- 2-45 a 31- 3-45	—	50 dias	—
De 1- 4-45 a 10- 4-45	9.600 u. 0.	—	96.000 u. 0.
		Total geral	586.800 u. 0.

Aos três meses de tratamento, as lesões cutâneas estavam todas cicatrizadas, mas quanto às lesões ósseas verificou-se aos Raios X que as melhoras eram mínimas. Foram duplicadas então as doses do medicamento, o mesmo acontecendo por mais 2 vezes posto que contrôles radiográficos periódicos (vide radiografias) não mostravam tendência a completa recomposição óssea, apesar de ser tentado apressá-la com a ministração de cálcio "per os". Aliás, até o presente (10-4-45), a imagem dos ossos lesados ainda não se modificou completamente.

(F) *Caso com gangoza* (*rinofaringite mutilante*).

Duração do tratamento: 57 dias.

Observação: Caso 26, Euclides da Conceição, preto, 10 anos, masculino, procedente de Palmital (município de Saquarema), E. do Rio. Hospitalizado em 10-10-44.

Bouba-mãe há mais ou menos 6 anos, no antebraço esquerdo (onde se encontra uma cicatriz de 2 cms.). Pouco tempo depois, (3 meses aproximadamente) teve erupção secundária, limitada quasi somente aos membros inferiores e que "curou" em pouco tempo. Há 2 anos teve "feridas" nas face externa da coxa direita, as quais sararam

Figura 3.

Caso 26, Euclides. Infiltração e endurecimento das partes moles do nariz. Aspecto do paciente ao ser hospitalisado. Vide estampa 8. Início de gangosa.

após uns 4 meses. (São vistas as cicatrizes dessas ulcerações). Quando foi hospitalizado, fazia uns 3 meses que estava com a voz "fanhosa" (anasalada) e o nariz se mostrava infiltrado, aumentado de volume. Tinha sido, então fotografado no foco (figura 3). Aos Raios X, foram encontrados nos ossos do nariz areas de rarefação, o mesmo sendo visto na espinha nasal. Além disso, foi constatada opacidade no seio frontal direito. Apresentava adenites, principalmente crural direita. A Reação de Wasserman foi fortemente positiva. Havia uma proliferação poliposa na cavidade nasal direita. Não foram encontradas lesões visiveis no pálato mole. As partes ósseas do nariz pareciam tumefeitas. O paciente permaneceu em observação no hospital durante 3 meses. Nos últimos 15 dias dêsse periodo, a lesão nasal, que até então, demonstrara evolução lenta, agravou-se de maneira notavel; o órgão perdeu sua forma crescendo muito em volume; proliferação poliposa era vista também na narina esquerda e, à direita, a proliferação a princípio poliposa, entrára em franca necrose e esfacelo; em 15 dias, uma pequena flictena aparecida na asa esquerda do órgão, transformou-se em grande ulceração com profunda e rápida destruição de tecido; das fossas nasais, escorria um liquido purulento de odor fétido. Uma flictena semelhante à pri-

meira, apareceu do outro lado. Não foram vistos (ao exame não especializado) lesões do pálato mole e garganta. Diante da gravidade que o caso assumia, foi iniciado o tratamento com penicilina (6-1-45) na dose de 400 u. 0. às 6, 12 e 18 horas, que depois foi aumentada para 800 e 1.600 unidades. O resumo do tratamento é o seguinte :

Datas	Dose por 24 horas	Total (parcial)
De 6-1 a 11-1-45	1.200 u. 0.	14.400 u. 0.
De 12-1 a 19-2	2.400 u. 0.	93.600 u. 0.
De 20-2 a 3-3	4.800 u. 0.	56.000 u. 0.

Com 20 dias de tratamento, o nariz voltára ao tamanho normal. Parou-se o tratamento em 3-3-45 (57 dias). Onde fôra maior a destruição de tecido, na asa direita junto ao septo, foi observada pequena deformação após a cura. Aliás, toda a parte mole do órgão parece retraida. Com a volta do órgão às proporções normais verificou-se que a tumefação das partes ósseas era bem acentuada ("gundu"). Total de u. 0. empregadas : 164.000 u. 0. Depois do tratamento, não foi observada modificação apreciavel, aos raios X, nas lesões acima citados. Sorologia no quadro I

Doentes tratados com "914" (néo-arsfenamina). — Em seguida transcrevemos as observações de pacientes cujo tratamento foi feito com "914" pelas quais se verifica que mesmo nas lesões úlcero-gomosas cutâneas, nem sempre se obtem cura em espaço de tempo curto. No caso de lesões ósseas, mesmo com o emprego de doses muito altas do medicamento (quer na quantidade total, quer na quantidade por injeção), os resultados não correspondem ao que era de esperar. Por outro lado, acidentes atribuiveis à toxidez do remédio (principalmente cefaléia, tonteiras e diarréia), levaram à interrupção das injeções, nos casos de tratamento prolongado. Passemos às observações:

I) *Casos com ulcerações gomosas* (sem lesões ósseas)

a) Caso 27, Geraldo A., 12 anos, preto, masculino, procedente de Palmital (município de Saquarema, E. do Rio). Outros membros de sua família têm bouba. Lesão inicial aos 9 anos de idade aproximadamente, na planta do pé direito. Com menos de 3 meses depois da lesão primária, e estando esta florida, teve erupção secundária, com lesões nos braços, pernas e nádegas (informações paternas). Teve também "panos" (pianides) nas costas e braços. Três anos depois dessas lesões saradas, apareceram quase ao mesmo tempo no ombro e rosto duas "feridas", tendo a do ombro crescido muito. Ao ser hospitalizado apresentava : ulceração gomosa na face direita, junto à orelha; e grande ulceração semelhante, atingindo todo o ombro direito e avançando para a região deltoidiana; aí eram vistas alternadamente zonas cicatrizadas e ulceradas, aquelas com spectò de cicatrizes de queimadura. Pesquisa de treponemas negativa. Reação de Wassermann positiva. Tratamento pelo néo-salvarsan. Cura clínica em 45 dias. As cicatrizes resultantes, principalmente a do rosto, mostram aspecto

queloidiano. Seguem-se as injeções de "914" com as datas e doses respectivas, as quais atingiram 2.10 grs. do medicamento:

Datas	Doses	Datas	Doses	Datas	Doses
11-9-43	0.25 gr.	29- 9-43	0.25 gr.	16-10-43	0.45 gr.
20-9-43	0.25 gr.	8-10-43	0.30 gr.	26-10-43	0.60 gr.

Neste caso, foi obtida cura rápida e ao terminar o tratamento o paciente teve a R. W. negativa. (Figura 4).

Figura 4.

Caso 27, Geraldo A. Ulcerações gomosas recentes com grande poder invasor. Pesquisa de trenonemas negativa. R. Wa.: positiva. Cura clínica em 45 dias com 2.10 grs. de néosalvarsan. Notar as cicatrizes acromicos, queloidianas. Possado boubático primo-secundario, datando de 3 anos.

a) Caso 28, Valentim M., 13 anos, Branco, masculino (irmão do obs. Alexandrino M.), procedente de Palmital (município de Saquarema, E. do Rio). O pai já teve bouba. Tem 6 irmãos, todos com bouba ou já tendo tido a enfermidade. Dois menores de 2 e 4 anos, foram agora internados no Hospital E. Chagas (6-4-45). Lesão boubática inicial, aos 9 anos de idade, no joelho direito, no ponto em que aparece uma cicatriz do tamanho de u'a moeda de 40 centavos. Logo em seguida apareceram outras lesões, mas em pequeno número localizando-se predominantemente nos membros

inferiores e nádegas e que sararam em um ano. Aproximadamente 2 anos depois, no ponto em que tinham cicatrizado lesões secundárias, irromperam no joelho esquerdo várias "feridas" que perduraram até ser hospitalizado. Nessa época, apresentava ulcerações gomosas, rasas, com zonas cicatrizadas no joelho esquerdo, observando-

Figura 5.

Caso 28, Valentim M. Lesões terciárias ulcero-gomosas, algumas fistulosas. Pesquisa de treponemas negativa. R. Wa.: positiva. Cura após tratamento de 14 meses com néo-arsfenamina e arsenox (6.80 grs. da 1.ª e 0.11 g. da 2.ª); interrupções frequentes no tratamento devidas a acidentes tóxicos. Notar as cicatrizes queloidianas resultantes.

se algumas lesões menores fistulosas ao lado das primeiras. O paciente dizia então, ter "resma" de bouba (sequelas). Hospitalizou-se em 9-8-43. Pesquisa de treponemas negativa. R. W. positiva. Com pequenas interrupções motivadas por manifestações intercorrentes, atribuidas a toxidez do remédio (tonteiras, febre, cefaléia, diarréia) foi tratado até 17-10-44, seguindo-se a série de injeções ministradas, com as respectivas doses e datas:

Datas	Doses	Datas	Doses	Datas	Doses	Datas	Doses
10- 9-43	0.15 gr.	24-11-43	0.20 gr.	31-3-44	0.25 gr.	30- 9-44	0.30 gr.
20- 9-43	0.15 gr.	3-12-43	0.20 gr.	30-6-44	0.30 gr.	8-10-44	0.45 gr.
27- 9-43	0.15 gr.	13-12-43	0.20 gr.	12-7-44	0.30 gr.	17-10-44	0.45 gr.
8-10-43	0.20 gr.	3- 1-44	0.20 gr.	31-7-44	0.30 gr.		
16-10-43	0.20 gr.	31- 1-44	0.25 gr.	21-8-44	0.30 gr.		
26-10-43	0.20 gr.	17- 2-44	0.25 gr.	31-8-44	0.30 gr.		
4-11-43	0.20 gr.	4- 3-44	0.25 gr.	13-9-44	0.30 gr.		
12-11-43	0.20 gr.	16- 3-44	0.25 gr.	22-9-44	0.30 gr.		

Entre 20-4-44 e 9-6-44, por falta de néo-salvarsan, o paciente tomou arsenox, num total de 0.11 gr., distribuidas em 4 doses de 0.02 e uma dose de 0.03. Como ficou visto, o paciente tomou 6.8 gr. de "914", sendo a duração do tratamento de 1 ano e 2 meses, o que foi motivado pelas alternativas de melhoras e peoras apresentadas. Dada a grande sensibilidade do observado ao arsênico, não era possivel dar doses elevadas do medicamento. Para dar idéia do contrôle imunológico do paciente transcrevemos os seguintes resultados de R. W.: 6-8-43 — fortemente positiva; 6-5-44 — fortemente positiva; 29-8-44 — positiva; 6-9-44 — negativa; e 19-10-44 — fortemente positiva.

Esta última reação foi feita 2 dias após a última injeção, estando as lesões do joelho completamente cicatrizadas. (Figura 5).

II) *Casos com ulcerações gomosas, periostite, osteite e áreas de rarefação*

a) Caso 29, A. Militão, 12 anos, pardo, masculino e da mesma procedência que os anteriores. Bouba-mãe aos 8 anos de idade no terço inferior da perna direita. Três meses

Figura 6.
Caso 29. A. Militão "Boomerang-leg". Lesão ulcero-gomosa. Osteite, periostite e areas de rarefação aos raios X. Pesquisa de treponemas negativa. R. Wa.: positiva. Notar a pele brilhante e descamativa em tôrno da lesão. Cura com 914 em 8 meses.

depois da lesão inicial, teve secundarismo moderado, com lesões nos membros inferiores e nas nádegas. Havia um ano aparecera uma "ferida" em cima da cicatriz da bouba-mãe, a qual não cresceu muito. Foi hospitalizado em 8-8-43 e apresentava:

pequena úlcera, fistulosa do terço inferior da perna direita, em tôrno da qual a pele era brilhante e descamativa; adenites cervicais e crurais. Pesquisas de *T. pertenue* negativa. R. W.: positiva. Aos Raios X encontrou-se: curvamento do tíbia ("boomerang leg"); periostite, osteite e áreas de rarefação neste osso; espessamento do periosteo no perôneo. Seguem-se as injeções de "914" com as datas e doses respectivas, as quais atingiram 4.15 grs.

Data	Dose	Data	Dose
14- 9-43	0.15 gr.	26-11-43	0.30 gr.
27- 9-43	0.15 gr.	4-12-43	0.30 gr.
8-10-43	0.15 gr.	14-12-43	0.30 gr.
16-10-43	0.15 gr.	3- 1-44	0.30 gr.
26-10-43	0.15 gr.	30- 1-44	0.35 gr.
4-11-43	0.15 gr.	15- 2-44	0.35 gr.
11-11-43	0.15 gr.	4- 3-44	0.35 gr.
18-11-43	0.15 gr.	16- 3-44	0.35 gr.
		31- 3-44	0.35 gr.

Em seguida, o paciente tomou mais 0.06 gr. de "arsenox", distribuidas em 3 doses de 0.02 gr. (em 20-4, 3-5 e 24-5-44). Reação de Wassermann depois do tratamento, negativa. Aos Raios X, observou-se recomposição óssea, restando apenas espessamento periosteo no tíbia (vide radiografias). Em 30-9-44, êste paciente foi examinado no foco da moléstia e continuava bem. Duração do tratamento: 8 meses. Os intervalos maiores entre as injeções, quase no fim do tratamento, são devidos a manifestações tóxicas atribuidas ao medicamento.

b) Caso 30, Benedito S., 18 anos, preto, masculino e da mesma procedência. Diz ter tido bouba aproximadamente com 12 anos de idade, a cicatriz da lesão inicial aparecendo no terço inferior da perna esquerda, medindo 2 cms. de diâmetro. Teve logo em seguida secundarismo ["panos" (pianides) e "bouba viva" (pianomas)] que desapareceu em pouco mais de um ano. A bouba-mãe, tendo "virado parparea" (contaminação geralmente por associação fuso-espirilar), permaneceu também quase todo êsse tempo. Aos 16 anos sofreu um acidente, tendo cortado o pulso direito com machado. Quando a lesão estava quase sarada (três meses depois aproximadamente) começou a aumentar, terminando por invadir todo o antebraço. Ao ser hospitalizado, apresentava: extensa ulceração rasa de todo o antebraço direito, no meio da qual são vistas áreas cicatrizadas (aspecto de cicatriz de queimadura), e deixando sair serosidade purulenta de odor extremamente fétido. R. W. fortemente positiva. Pesquisa de *T. pertenue* negativa. Somente depois de já estar sendo tratado por algum tempo, foi levado aos Raios X, verificando-se periostite, osteite e áreas de rarefação no rádio e cúbito (vide radiografias). O paciente queixava-se de cefaléia e intensas dores no antebraço afetado. Seu tratamento foi feito com néo-arsfenamina e, nada obstante ter recebido doses elevadas por injeção, perfazendo um total de 17.10 grs. do medicamento (injeções essas só interrompidas temporariamente em conseqüência de acidentes devidos à toxidez do remé-

dio), os ossos atingidos ainda se mostram muito lesados nas radiografias. Em seguida, são transcritas as datas e doses das injeções de "914i:

Datas	Doses	Datas	Doses	Datas	Doses
11- 8-44	0.30 gr.	14-11-44	0.90 gr.	16-3-45	0.90 gr.
19- 8-44	0.45 gr.	21-11-44	0.90 gr.	22-3-45	0.90 gr.
29- 8-44	0.45 gr.	28-11-44	0.90 gr.	29-3-45	0.90 gr.
11- 9-44	0.60 gr.	4-12-44	0.90 gr.		
25- 9-44	0.60 gr.	12-12-44	0.90 gr.		
3-10-44	0.60 gr.	18- 1-45	0.60 gr.		
17-10-44	0.60 gr.	31- 1-45	0.75 gr.		
23-10-44	0.60 gr.	6- 2-45	0.90 gr.		
31-10-44	0.75 gr.	28- 2-45	0.90 gr.		
7-11-44	0.90 gr.	7- 3-45	0.90 gr.		

Os acidentes devidos à toxidez do remédio, (posto que desencadeados após as injeções) foram principalmente tonteiras, cefaléia intensa e surtos diarreicos. O paciente continua com R. W. fortemente positiva (13-4-45). Duração do tratamento: 7 meses.

COMENTARIOS

Como vimos, nos ulcerações gomosas e nas lesões dos tecidos moles da rinofaringite mutilante, a cura clínica foi relativamente rápida com a penicilina mas nas lesões ósseas o tratamento prolongou-se por 3 a 8 meses. Pôsto que começamos com doses muito baixas de penicilina, que foram aumentadas progressivamente, é possível que com o emprêgo de doses elevadas desde o inicio, o tratamento venha a ser completado em tempo muito mais curto. Todavia, casos com lesões semelhantes tratados com néo-arsfenamina, permitiram um estudo comparativo da ação terapêutica dos 2 medicamentos e, nada obstante esta última ter sido empregada em doses consideradas máximas, raramente foram obtidos, com ela, resultados mais satisfatórios, tendo se mostrado mesmo frequentemente menos eficiente. Por outro lado, não foi observada com a penicilina nenhuma manifestação atribuivel à toxidez do remédio ao contrário do que foi constatado nos pacientes tratados com "914", o que levava à interrupção do tratamento.

Possivelmente a regeneração do tecido ósseo é lenta, e tanto mais lenta quanto maior a idade do paciente, podendo restar mesmo falhas irremoviveis assinaladas nas radiografias. E' provavel que a reconstituição completa do tecido ósseo venha a se fazer mais tarde, não dependendo esta naturalmente da ação da penicilina, mas decorrendo de um processo regenerativo fisiológico, o qual talvez nem mesmo a ministração de cálcio venha a apressar de modo apreciavel. Além disso, é certo que o osso profundamente lesado não volta ao seu aspecto normal, primitivo, do mesmo modo, por exemplo, que a pele, onde persistem cicatrizes disformes de lesões terciárias (como podem ser vistas em ilustrações dêste trabalho).

Em todos os casos acima transcritos, tratados pela penicilina, obteve-se cura clínica. Em se tratando porém, das lesões ósseas, os Raios X não assinalaram perfeita cicatrização com a volta do osso ao aspecto normal primitivo (o que talvez não seja possível obter nunca), mas a ausência de manifestações dolorosas, mesmo à pressão do osso (sintoma de que se queixavam os doentes expontaneamente antes e por algum tempo durante o tratamento) e a negatividade da R.W. em 2 casos (antes fortemente positiva) faz pensar na probabilidade de também nelas ter se obtido cura.

Quasi tôdas as lesões aqui tratadas, são comuns à bouba e à sifilis, de maneira que os resultados obtidos são de algum modo, também aplicaveis a esta enfermidade. Casos com lesões ósseas avançadas, semelhantes aos tratados neste trabalho, serão em seguida submetidos a tratamento com doses elevadas de penicilina, desde o inicio, com finalidade de verificar a cura em espaço de tempo mais curto.

Os doentes continuam em observação.

SUMMARY

Six patients of terciary yaws, were treated with Penicillin in small dosis at Evandro Chagas Hospital of the Oswaldo Cruz Institute. The lesions presented by the patients were: gummatous ulcerations, periostitis, osteitis, osteoporosis and gangoza (*rhinopharyngitis mutilans*). In all cases, clinic recovery were obtained, the time of treatment varying from 2 to 8 months. The total amount of Oxford units "per" subject varied from 48.000 to 586.800 Patients with bone lesions, ever after the treatment, has not showed complete recomposition of the bone structure, ever so aparently healing and with negative sorologics tests. Identical results has been observed in patient showing the same lesions and treated with neo-arsphenamine. The patients are still under observations at the Hospital.

REFERÊNCIAS

(1) Da Cunha, A. M., Arêa Leão, A. E., Guimarães, F. Nery & Cardoso, H. T.
1944. Ensaios terapeuticos com penicilina. I — Bouba (*Framboesia, pian, yaws*) Nota prévia. Mem. Inst. Osw. Cruz, 40 (2) : 195-200.

(2) Da Cunha, A. M., Arêa Leão, A. E., Guimarães, F. Nery & Cardoso, H. T.
1944. Ensaios terapeuticos com penicilina. III — Bouba (*Framboesia, pian, yaws*) Penicilina de procedência americana empregada em doses baixas também cura aparentemente esta esfermidade. Mem. Inst. Osw. Cruz, 41 (2) : 247-255.

(3) Guimarães, F. Nery
1945. Bouba (*Framboesia, pian yaws*). Tratamento das lesões terciarias : periostites, osteites, areas de rarefação óssea e gangoza (rinofaringite mutilante). Brasil-Médico. Ano 59, Ns. 11, 12 e 13 : 89-91.

											CURA-CLINICA.
tado	data	resultado	data	resultado	data	resultado	data	resultado	data	resultado	
											sim
											sim
tiva	23–2–945	positiva	2–3–945	frac. positiva	9–3–945	negativa	16–3–945	negativa			sim
tiva	9–2–945	negativa	23–2–945	negativa	2–3–945	negativa	9–3–945	negativa	16–3–945	negativa	sim
											sim
											sim

ESTAMPA 1

Caso 21 — Carmino. Bouba terciária. Ulcerações gomosas; aspecto pergaminhoso da pele da zona afetada. Estas lesões apareceram 2 anos depois do acidente inicial e ano e meio depois da erupção secundária discreta e restrita aos membros inferiores. Pesquisa de treponemas negativa. R. de Wassermann positiva. Ausência de lesões ósseas aos Raios X. Cura clínica em 75 dias (inclusive 10 de intervalo) com a dose de 200 u. 0. de penicilina de 4/4 horas. Total de penicilina empregada: 76.000 u. 0.

ESTAMPA 2

Caso 22 — Enedina R. Passado boubatico primo-secundário datando de 4 anos. "Boomerang leg"; marcado curvamento dos tibias, com alargamento da sombra cortical nos pontos de maior curvatura, no lado convexo; nas epifises, são vistas as zonas de crescimento, normais; estrias transversas, aparecem no terço inferior e estrias longitudinais, nos terços medio e superior em estreita relação com a parte de maior curvatura dos óssos; os peroneos, mostram espessamento periosteo, mais acentuado na parte inferior do direito, e o contrário no esquerdo. As 2 primeiras radiografias foram tiradas em novembro e serviram de base para a descrição supra; as demais, tomadas no decorrer e depois do tratamento, mostram como foram pequenas as modificações apresentadas. Isto nada obstante, a R. W. antes fortemente positiva, tornou-se negativa; a cefaléa e osteoalgias desapareceram. Total de penicilina usada no tratamento: 48.000 u.O. (em 20 dias). Vide figura 1.

CASO 23 — Alexandrino

Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 3

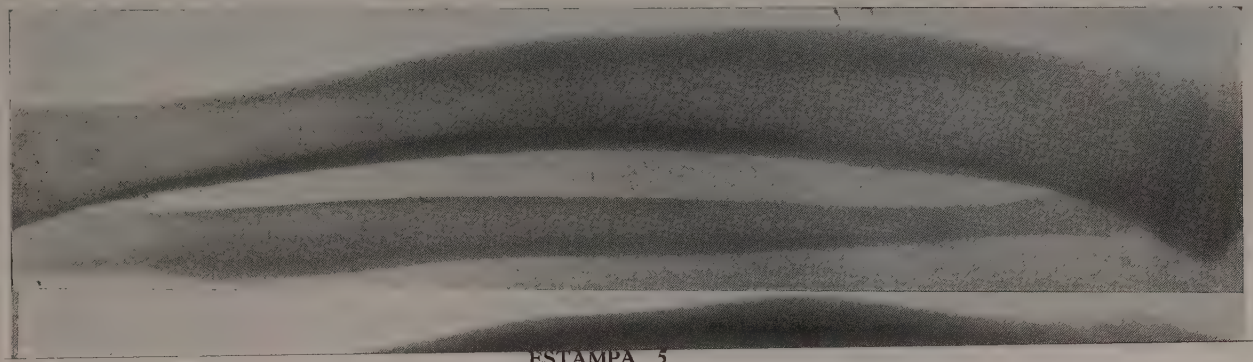
Caso 23 — Alexandrino. Bouba terciária. Lesões escamosas, ulcerocrostosas, deixando sair serosidade amarelo-ambar no antebraço esquerdo e no cotovelo e antebraço direitos; lesão recente eritemato-papulo-escamosa na coxa; junto a uma das cicatrizes de lesões antigas com aspecto de cicatriz de queimadura, vê-se uma lesão papulo-escamosa, na face externa do joelho; tíbias "em sabre" (boomerang leg"). Aos Raios X: periostite dos ossos das pernas. Pesquisas de treponemas negativa. R. de Wassermann fortemente positiva. Fotos de J. Fontes.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 4

Caso 23 — Alexandrino. Tratamento de 2 meses e 21 dias de duração, (inclusive 13 dias de intervalo). As lesões cutâneas curaram em menos de 2 meses de tratamento, mas êste foi prolongado por terem os Raios X mostrado poucas modificações nas lesões ósseas. Total de penicilina consumida: 199.200 u. O.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária



ESTAMPA 5

Caso 23 — Alexandrino M. Passado boubatico primo-secundário datando de 6 anos. Presentemente, lesões ulcerativas gomosas. (Vide figura 2 e estampas 3 e 4). "Boomerang leg"; curvamento moderado dos tíbias, com alargamento da sombra cortical; "estrias" transversais em relação com o ponto de maior curvatura, principalmente no tíbia esquerdo, onde se tornam obliquas na parte superior; são vistos também espessamentos periosteo nos tíbias e nos peroneos, sendo nestes últimos, notáveis no terço inferior, onde as sombras corticais estão sensivelmente alargadas (vide estampa 2). Este quadro, representa o estadio inicial da lesão mais avançada que é vista na estampa 17. Nas epifises, são nitidas as zonas de crescimento. As duas 1as. radiografias foram tomadas antes do tratamento (novembro) e serviram de fundamento para a descrição acima; as demais, tomadas no decorrer e depois do tratamento (janeiro, fevereiro, março e abril), mostram como foram pequenas as modificações apresentadas. Total de penicilina empregada no tratamento: 199.200 u. O. (Em 81 dias, inclusive 13 de intervalo).

CASO 24 — Nildo

Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 6

Caso 24 — Nildo. Bouba terciária. Extensas ulcerações gomosas, tendinites, largas cicatrizes de gomas curadas (aspecto de "cutícula de cebola" e de "cicatriz de queimaduras"), retrações cicatriciais imobilisando articulações. Aos Raios X: osteites e periostites, geralmente relacionadas com lesões cutâneas, atuais ou pregressas. Pesquisa de treponemas negativa. Reação de Wassermann fortemente positiva no sangue e negativa no líquido céfalo-raquidiano. Ao electrocardiógrafo: taquicardia sinusal. Fotos de J. Pinto.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 7

Caso 24 — Nildo. Tratamento de 7 meses e 18 dias (inclusive 36 dias de intervalo). Doses de penicilina de 1.200, 2.400, 3.600, 4.800 e 9.600 u. O. em 24 horas. Em 2 meses as lesões cutâneas cicatrizaram, mas as lesões ósseas exigiram o aumento progressivo das doses (vide radiografias). Com exercícios, a perna entrou em extensão progressiva, passando o doente a caminhar, a princípio de muletas e depois livremente. Dose total de penicilina: 558.200 u. O.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 8

Caso 24 — Nildo N. Periostite do 1.º metacarpiano e na falange do 3.º dedo; osteoperiostite das falanges do 1.º dedo. 1) Radiografia tomada antes do tratamento em junho de 1944; 2, 3 e 4) radiografias tomadas no decorrer e depois do tratamento, respectivamente em outubro, fevereiro e abril de 1945, por onde pode ser acompanhada a completa cura das lesões ósseas (vide estampas 6, 7, 9, 10, 11 e 12). Passado boubatico datando de 6 anos. Cura clínica em 7 meses e 18 dias, com 558.800 unidades Oxford de penicilina.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 9

Caso 24 — Nildo N. Osteoperiostite e periostite do rádio. 1) Radiografia tomada antes do tratamento em junho de 1944; 2 e 3) radiografias tomadas no decorrer do tratamento, respectivamente em outubro e novembro do mesmo ano. A cura destas lesões foi mais rápida que de outras do mesmo paciente (Vide estampas 6, 7, 8, 10, 11 e 12). Passado boubatico datando de 6 anos. Cura clínica em 7 meses e 18 dias com 558.800 u. O. de penicilina.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

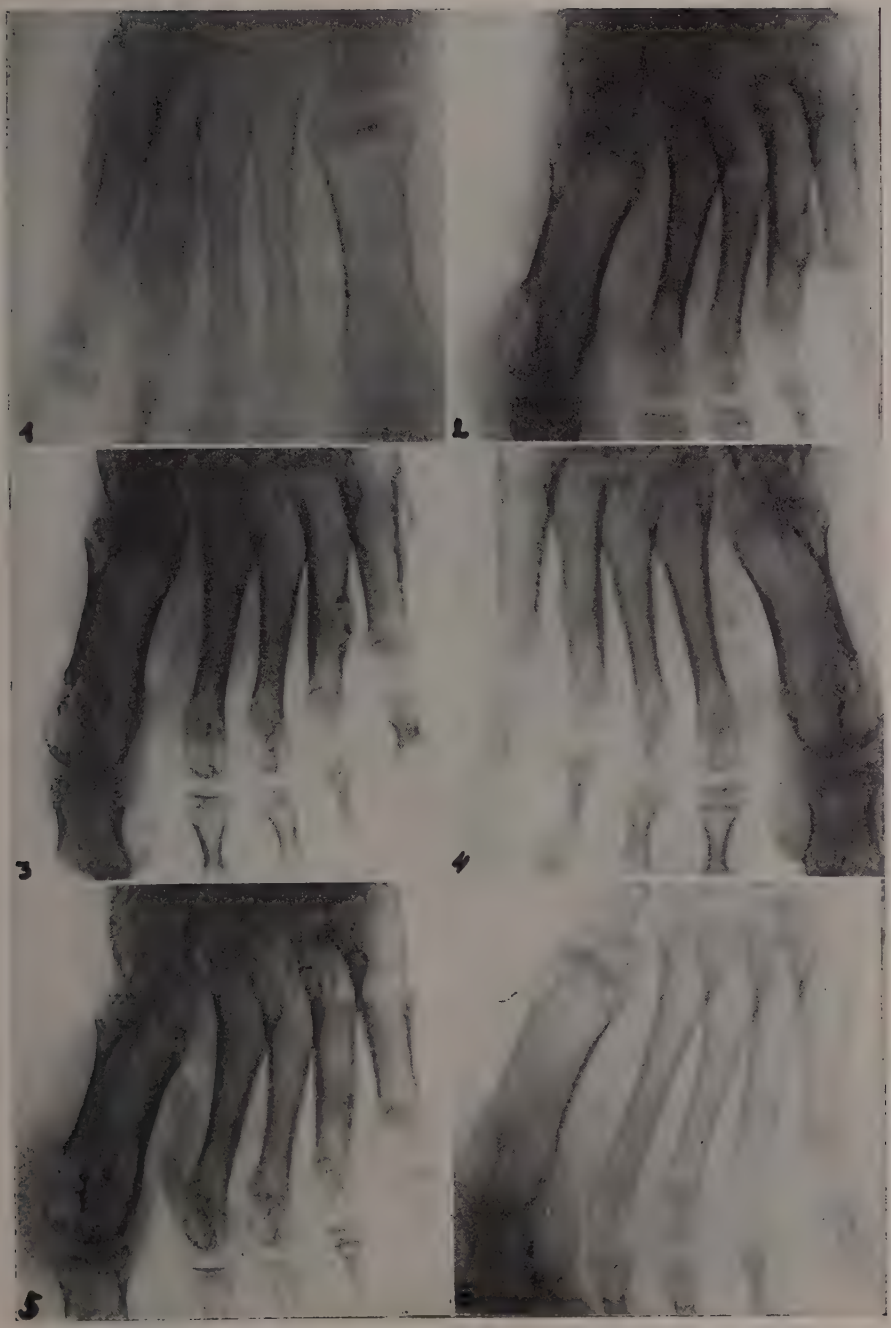
ESTAMPA 10

Caso 24 — Nildo N. Periostite do terço inferior do peroneo esquerdo. Radiografias tomadas em junho e outubro de 1944, sendo a primeira antes do tratamento. Esta lesão curou mais rapidamente que outras do mesmo paciente (Vide estampas 6, 7, 8, 9, 11 e 12). Passado boubatico datando de 6 anos. Cura clínica em 7 meses e 18 dias, com 558.800 u. O. de penicilina.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 11

Caso 24 — Nildo N. Periostite do 4.º e 5.º metatarsianos esquerdos. 1) Radiografia tomada antes do tratamento em junho de 1944; 2, 3, 4, 5 e 6) radiografias tomadas no decorrer e depois do tratamento, respectivamente em outubro, dezembro, janeiro, fevereiro e abril, por onde pode ser acompanhada a cura progressiva e lenta das lesões ósseas (Vide estampas 6, 7, 8, 9, 10 e 12). Passado boubatico datando de 6 anos. Cura clínica em 7 meses e 18 dias, com 558.800 u. O. de penicilina.



NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 12

Caso 24 — Nildo N. Periostite do 3.º metacarpiano da mão direita. As sombras carregadas no 3.º e 4.º dedos, são devidas à superposição das falanges, uma vez que em consequência de retração cicatricial, êsses dedos permaneciam sempre fletidos (Vide estampas 6, 7, 8, 9, 10 e 11). A 1.ª radiografia foi tirada em junho de 1944 e a 2.ª em abril de 1945. Nesta última verifica-se além da cura do processo inflamatório periosteo, a extensão do 4.º dedo, o que até agora não foi conseguido para o 3.º Passado boubatico primo-secundário datando de 6 anos. Cura clínica em 7 meses e 18 dias, com 558.800 u. O. de penicilina.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 13

Caso 25 — Andrelina. Bouba terciária. Extensas ulcerações gomosas sero-purulentas e de odor fétido nos ombros, torax, braços e pernas. As ulcerações alternam com áreas cicatrizadas. Anquilose da articulação do cotovelo. Emissão de esquilulas por feridas fistulosas da perna e braço. Aos Raios X: periostites, osteites, áreas de rarefação óssea, "boomerang leg". Pesquisa de treponemas negativa. R. de Wassermann fortemente positiva no sangue e negativa no liquor. Fotos de J. Fontes.

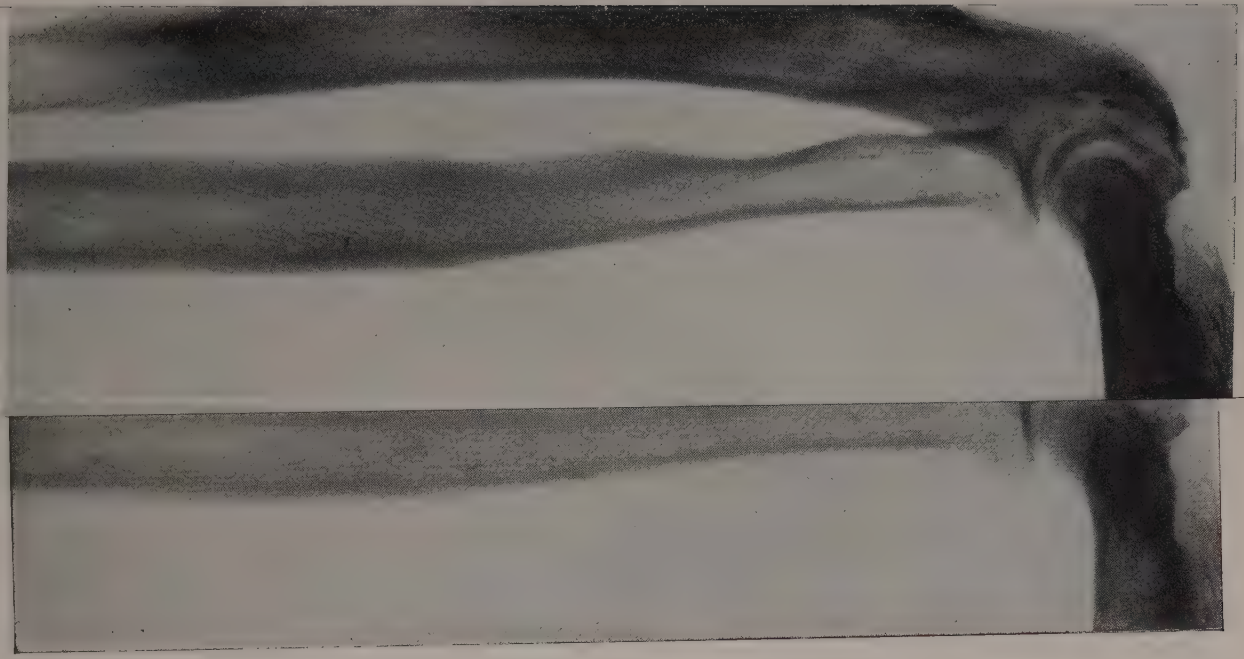
NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 14

Caso 25 — Andrelina. Tratamento de 8 meses e 22 dias de duração (inclusive 70 dias de intervalo). Doses de penicilina por 24 horas: 1.200, 2.400, 4.800 e 9.600 u.O. As doses progressivas são explicadas pelo fato de que enquanto as lesões cutâneas curaram nos 3 primeiros meses de tratamento, as lesões ósseas só cederam lenta e tardiamente (vide radiografias). Notar as cicatrizes características, queloidianas, com aspecto de "cicatriz de queimadura". (Foto de J. Fontes).

ESTAMPA 15

Caso 25 — Andrelina O. Passado boubatico primo-secundário datando de 15 anos. Presentemente lesões ulcerativas, gomosas. (Vide estampas 13 e 14). Moderado curvamento do tíbia esquerdo; esteite, com áreas de rarefação relacionadas com lesões cutâneas; no ponto de maior curvatura, onde maior é a desorganização do ôsso, houve emissão de esquilulas; espessamentos periosteos no peroneo. Note-se o largo canal nutritivo do tíbia. A 1.ª radiografia (única que aparece a extremidade inferior do tíbia) foi tirada em junho de 1944, antes do tratamento, e serviu de base para a descrição supra; as demais, tomadas no decorrer e depois do tratamento (outubro e novembro de 1944 e fevereiro, março e abril de 1945), servem para mostrar a marcha progressiva e lenta da cura, com quase recomposição completa do tíbia. No peroneo, restam espessamentos periosteos. (Vide estampa 16 e 17). Total de penicilina empregada no tratamento: 586.800 u. O.



ESTAMPA 16

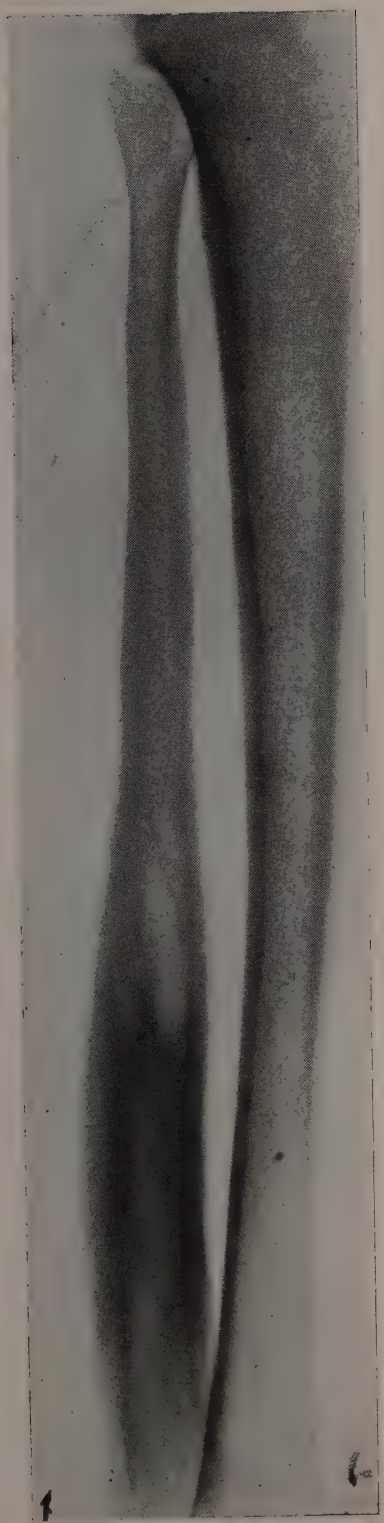
Caso 25 — Andrelina O. Passado boubatico primo-secundário datando de 15 anos. Presentemente, apresentava lesões gomosas, ulcerativas (Vide estampas 13 e 14). Anquilose da articulação do cotovêlo; osteite, com áreas de rarefação no rádio; no ponto em que maior é a desorganização do ôsso, houve emissão de esquílulas. (Notar como as áreas de rarefação mostram-se circundadas por halo de reação, espessado.) O cubito, apresenta esteo-periostite, com predominância em sua metade distal. A primeira radiografia, foi tomada em junho de 1944, antes do tratamento, e a descrição acima, a ela corresponde; as demais, tiradas no decorrer e depois do tratamento, mostram as modificações determinadas pela penicilina. Total de penicilina empregada no tratamento: 586.800 u. O.

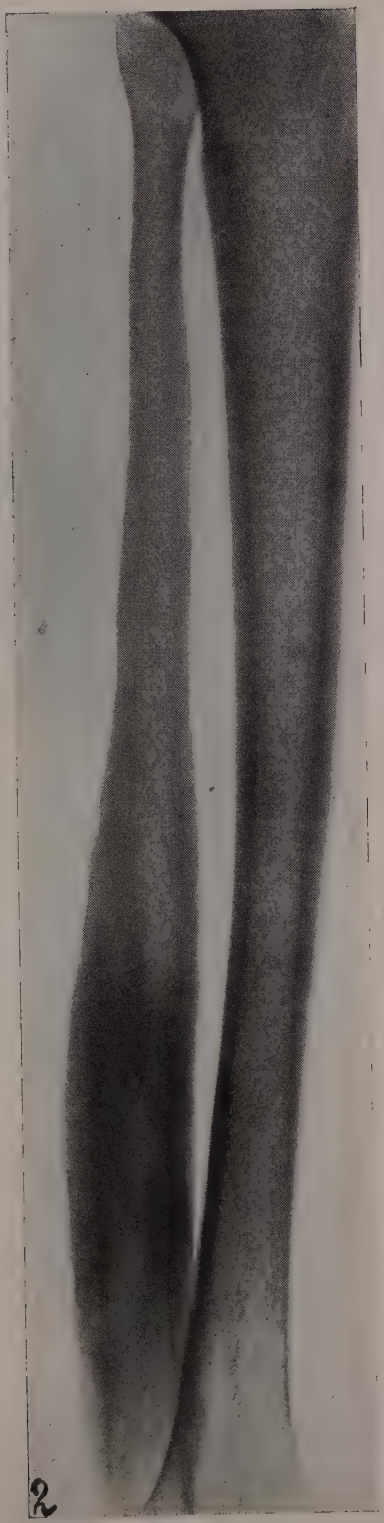
CASO 25 — Andrelina

Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 17

Caso 25 — Andrelina O. Passado boubatico primo-secundário datando de 15 anos. No inicio do tratamento apresentava terciarismo, com lesões ulcero-gomosas cutaneas (Vide estampas 13, 14, 15 e 16). Osteoperiostite do peroneo esquerdo. lesão esta, não relacionada com lesão cutanea. 1) Radiografia tomada quase no fim do tratamento (Verdadeiro achado radiografico). Não sabemos qual o estado primitivo de tal lesão, por não ter sido controlada antes do tratamento. Indiscutivelmente, representa um estadio mais avançado das lesões mostradas nas estampas 2 e 5 no mesmo ôsso. 2) Radiografia tomada mais ou menos um mês depois da 1.ª Praticamente nenhuma modificação é observada.





NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

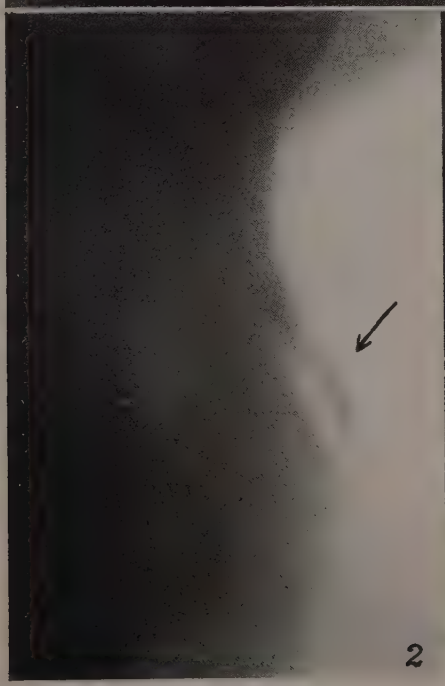
ESTAMPA 18

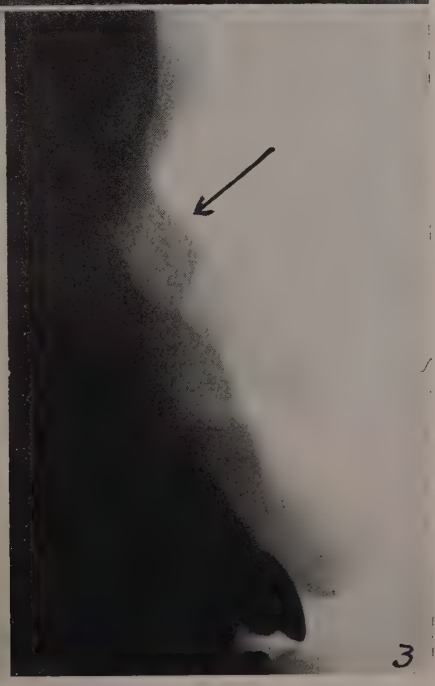
Caso 26 — Euclides. História boubática datando de 6 anos. Gangoza (*rhinopharyngitis mutilans*). Necrose e esfacêlo das partes moles do nariz, sendo êsse aspecto resultado de agravação, em 15 dias, de processo mais benigno (vide no texto, figura 3). Pesquisa de treponemas negativa. Reação de Wassermann fortemente positiva. Nos fotos inferiores, vê-se o resultado do tratamento pela penicilina. A duração do tratamento foi de 57 dias, e a dose total de penicilina, 164.000 u. O. Eram dadas 3 injeções diárias (6, 12 e 18 horas), a princípio de 400 e depois de 800 e 1.600 u. O. Fotos de J. Fontes.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 19

Caso 26 — Euclides. Passado boubatico primo-secundário datando de 6 anos. Gangoza (*rhinopharyngitis mutilans*). R. W. fortemente positiva. Pesquisa de treponemas negativa. 1) Opacidade do seio frontal direito; 2) indicada pela seta, vê-se rarefação óssea na espinha nasal; 3) também indicada pela seta, rarefação óssea no osso do nariz.





NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 20

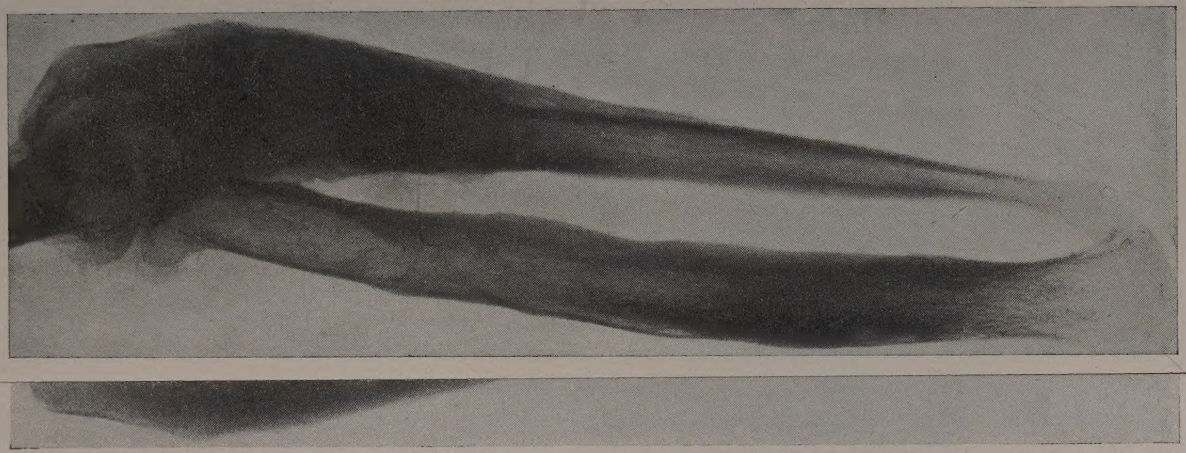
Caso 29 — A. Militão. Curvamento do tíbia; osteite e areas de rarefação óssea neste osso e espessamento periosteo do peroneo. Radiografia tomada antes do tratamento. Passado boubatico primo-secundário datando de 4 anos.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária

ESTAMPA 21

Caso 29 — A. Militão. Após tratamento de 8 meses com um total de 4.15 grs. de néo-arsfenamina e 0.06 gr. de arsenox, restam apenas espessamentos cicatriciais no tíbia (ver estampa 20). O tratamento tornou-se prolongado, pelo espaçamento das doses em consequência de manifestações toxicas, atribuidas ao medicamento.

NERY GUIMARÃES — Penicilina na bouba terciária



ESTAMPA 22

Caso 30 — Benedito S. Passado boubatico datando de 6 anos. Presentemente apresentava lesões ulcero-gomosas do antebraço. Quando já tomara ininterruptamente mais de 10 grs. de néo-arsfenamina, foi tomada a primeira radiografia (janeiro de 1945). Ainda é nítido o quadro de osteoperiostite do rádio e cubito, sendo neste último ainda visível pequena área de rarefação. Ambos os óssos estão com sua forma completamente modificada. Um mês depois, continuado embora o tratamento com doses semanais de 0.90 gr. (só interrompidas pela ocorrência de manifestações tóxicas atribuídas ao medicamento), as melhoras, se existiam, eram praticamente inapreciáveis (fevereiro). Uma terceira radiografia, feita aproximadamente um mês depois, (justamente quando fôra suspenso o remédio pelas razões expostas) parece mostrar um novo avanço das lesões. [(Total de néo-arsfenamina empregada no tratamento: 17.10 grs. (em 7 meses)]. Finalmente, um mês depois (abril) o quadro ainda é semelhante ao anterior, como pode ser vista pela última radiografia.

1945
IMPRENSA NACIONAL
RIO DE JANEIRO – BRASIL